

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 103 00 015.1

Anmeldetag: 3. Januar 2003

Anmelder/Inhaber: Aventis Pharma Deutschland GmbH,
Frankfurt am Main/DE

Bezeichnung: Iminosäurederivate als Inhibitoren von Matrix-Metalloproteininasen

IPC: C 07 D, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 24. Juni 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Wehner".

Wehner

Iminosäurederivate als Inhibitoren von Matrix-Metalloproteinasen

5

Die Erfindung betrifft neue Derivate der Octahydroindolcarbonsäure sowie der Octahydro-cyclopenta[b]pyrrolo-2-carbonsäure, Verfahren zu ihrer Herstellung und Verwendung derselben als Arzneimittel.

10 In Erkrankungen wie Osteoarthritis und Rheuma findet eine Zerstörung des Gelenkes statt, besonders bedingt durch den proteolytischen Abbau von Kollagen durch Kollagenasen.

15 Kollagenasen gehören zur Superfamilie der Metalloproteinasen (MP) bzw. Matrix-Metallproteinasen (MMP's). Die MMP's bilden eine Gruppe von Zn-abhängigen Enzymen, die am biologischen Abbau der extrazellulären Matrix beteiligt sind (D. Yip et al in *Investigational New Drugs* 17 (1999), 387-399 und Michaelides et al. in *Current Pharmaceutical Design* 5 (1999) 787 - 819). Diese MMP's sind insbesondere fähig, fibrilläres und nicht-fibrilläres Kollagen, sowie Proteoglycane abzubauen, die beide wichtige Matrixbestandteile darstellen. MMP's sind beteiligt an Prozessen der Wundheilung, der Tumorinvasion, Metastasenwanderung sowie an Angiogenese, multipler Sklerose, Herzversagen und Atherosklerose (Michaelides S. 788; siehe oben). Insbesondere spielen sie eine wichtige Rolle beim Abbau der Gelenkmatrix in der Arthrose und der Arthritis, sei es nun die Osteoarrose, Osteoarthritis oder die rheumatoide Arthritis.

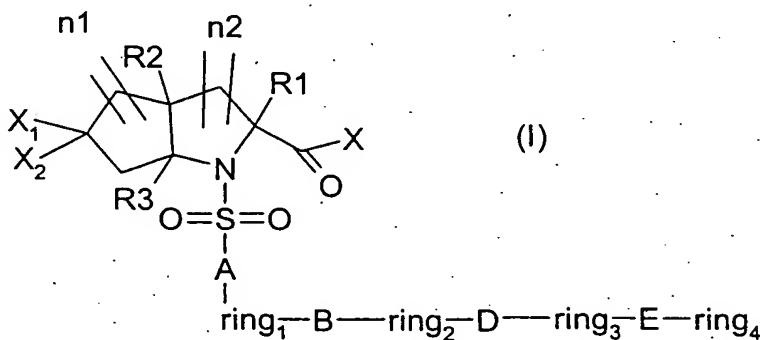
20 25 MMP's spalten Kollagen, Laminin, Proteoglykane, Elastin oder Gelatin unter physiologischen Bedingungen und spielen daher eine wichtige Rolle im Knochen und Bindegewebe. Eine Vielzahl von verschiedenen Inhibitoren der MMP's sind bekannt (bekannt (EP 0 606 046; WO 94/28889; WO 96/27583). Nach den ersten klinischen Studien an Menschen hat sich nun gezeigt, dass MMP's Nebenwirkungen hervorrufen. Die hauptsächlich genannten Nebenwirkungen sind muskuloskeletale Schmerzen oder Anthralgien. Der Stand der Technik besagt eindeutig, dass erwartet wird, dass selektive Inhibitoren diese genannten Nebenwirkungen reduzieren können (Yip, Seite 387, siehe oben).

30 Nachteil der bekannten Inhibitoren der MMP's sind daher häufig die mangelnde Spezifität der Hemmung für nur eine Klasse der MMP's. Daher hemmen die meisten MMP-Inhibitoren mehrere MMP's gleichzeitig, weil die katalytische Domäne der MMP's eine ähnliche Struktur

aufweist. Demzufolge wirken die Inhibitoren in unerwünschter Weise auf viele Enzyme, auch solche mit vitaler Funktion ein (Massova I, et al., The FASEB Journal (1998) 12, 1075-1095).

In dem Bestreben, wirksame Verbindungen zur Behandlung von Bindegewebserkrankungen zu finden, wurde nun gefunden, dass die erfindungsgemäß eingesetzten Derivate starke Inhibitoren der Matrix-Metalloproteinasen MMP-3, MMP-8 und MMP-13 sind, während im wesentlichen keine Hemmung der MMP-1 erfolgt.

Die Erfindung betrifft daher eine Verbindung der Formel I



und/oder alle stereoisomeren Formen der Verbindung der Formel I und/oder Gemische diese Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei

15 A für $-(C_0-C_4)$ -Alkylen steht,

B, D und E gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1. $-(C_0-C_4)$ -Alkylen;
2. $-(C_2-C_4)$ -Alkenylen,
3. $-S(O)_o-$, wobei o die ganzen Zahlen Null, 1 oder 2 bedeutet,
- 20 4. $-NH-$,
5. $-NH-C(O)-$,
6. $-C(O)-NH-$,
7. $-NH-SO_2-$,
8. $-NH-C(O)-NH-$,
- 25 9. $-NH-C(S)-$,
10. $-NH-C(O)-O-$,
11. $-O-$,
12. $-O-C(O)-NH-$,
13. $-C(O)-$,

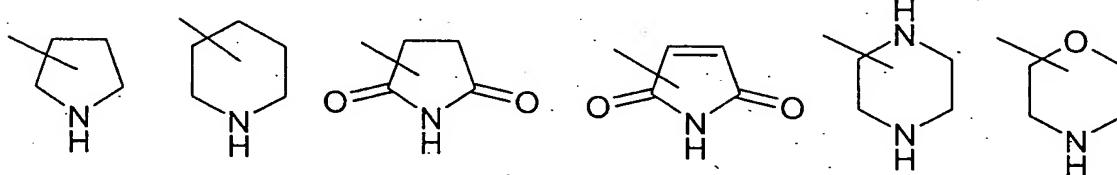
14. $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}$, worin n die ganze Zahl 2 oder 3 bedeutet, oder
 15. $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{NH}$, worin m die ganze Zahl 2 oder 3 bedeutet, stehen,

ring1, ring2 oder ring3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

5 1. kovalente Bindung,
 2. $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert ist, oder
 3. 5- oder 6-gliedriger aromatischer Heteroarylring stehen, worin der Heteroarylring unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert ist,
 10

ring4 für

1. $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert ist,
 2. 5- oder 6-gliedriger aromatischer Heteroarylring, worin der Heteroarylring unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert ist,
 15 3. Heteroaryl, worin Heteroaryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert ist, oder
 4. für einen der folgenden Reste



und diese Reste unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert sind, steht,

G für 1. Wasserstoffatom,
 25 2. Halogen,
 3. R4 steht und R4
 a) Wasserstoffatom,
 b) $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen, $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ -Cycloalkyl, $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -Aryl oder Heteroaryl substituiert ist,
 30 c) $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -Aryl,
 d) Heteroaryl,

e) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_5$, worin R_5

5 e)1) $-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(\text{C}_3\text{-}\text{C}_6)$ -Cycloalkyl, $-(\text{C}_6\text{-}\text{C}_{14})$ -Aryl, oder Heteroaryl substituiert ist, oder

10 e)2) $-(\text{C}_6\text{-}\text{C}_{14})$ -Aryl oder Heteroaryl bedeutet,

f) $-\text{C}(\text{S})-\text{O}-\text{R}_5$, worin R_5 wie oben definiert ist,

15 g) $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}_6$, worin R_6

20 g)1) $-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(\text{C}_3\text{-}\text{C}_6)$ -Cycloalkyl, $-(\text{C}_6\text{-}\text{C}_{14})$ -Aryl oder Heteroaryl substituiert ist, oder

25 g)2) $-(\text{C}_6\text{-}\text{C}_{14})$ -Aryl oder Heteroaryl bedeutet, oder

h) $-\text{C}(\text{S})-\text{NH}-\text{R}_6$, worin R_6 wie oben definiert ist, bedeutet,

4. 4. $-\text{O}-\text{R}_4$, worin R_4 wie oben definiert ist,

5. 5. $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_5$, worin R_5 wie oben definiert ist,

15 6. $-\text{S}(\text{O})_p\text{-R}_4$, worin R_4 wie oben definiert ist und p die ganzen Zahlen Null, 1 oder 2 bedeutet,

7. 7. $-\text{NO}_2$,

8. 8. $-\text{CN}$ oder

9. 9. $-\text{N}(\text{R}_3)\text{-R}_4$, worin R_3

20 9.1) Wasserstoffatom oder

25 9.2) $-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -Alkyl bedeutet und R_4 wie oben definiert ist, steht, X für $-\text{OH}$ oder $-\text{NH-OH}$ steht,

25 X₁ und X₂ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoffatom oder $-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -Alkyl bedeuten, oder

25 zusammen den Rest =O bilden,

n1 und n2 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Null, 1 oder 2 bedeuten,

R1 für 1. Wasserstoffatom oder

2. $-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(\text{C}_3\text{-}\text{C}_6)$ -Cycloalkyl, $-(\text{C}_6\text{-}\text{C}_{14})$ -Aryl, oder Heteroaryl substituiert ist, steht,

30 R2 und R3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoffatom oder $-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -Alkyl stehen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verbindung der Formel I, wobei

A für $-(C_0-C_4)$ -Alkylen steht,

B, D und E gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1. $-(C_0-C_4)$ -Alkylen,
- 5 2. $-(C_2-C_4)$ -Alkenylen,
3. $-S(O)_o$ -, wobei o die ganzen Zahlen Null, 1 oder 2 bedeutet,
4. $-NH$ -,
5. $-NH-C(O)-$,
6. $-C(O)-NH$ -,
- 10 7. $-NH-SO_2^-$,
8. $-NH-C(O)-NH$ -,
9. $-NH-C(S)-$,
11. $-NH-C(O)-O$ -,
11. $-O$ -,
- 15 12. $-O-C(O)-NH$ -,
13. $-C(O)$ -,
14. $-O-(CH_2)_n-O$ -, worin n die ganze Zahl 2 oder 3 bedeutet, oder
15. $-O-(CH_2)_m-NH$ -, worin m die ganze Zahl 2 oder 3 bedeutet, stehen,

20 ring1, ring2 oder ring3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

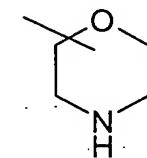
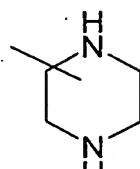
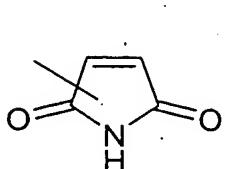
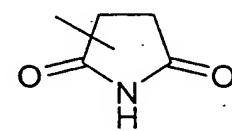
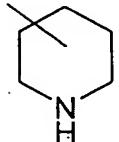
1. kovalente Bindung,
2. $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Aryl ein Rest aus der Reihe Phenyl, Naphthyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, Biphenylyl, 2-Biphenylyl, 3-Biphenylyl, 4-Biphenylyl, Anthryl oder Fluorenlyl bedeutet und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert sind, stehen, oder
- 25 3. 5- oder 6-gliedriger aromatischer Heteroarylring stehen, worin der Heteroarylring ein Rest aus der Reihe Dihydrofuranyl, Dioxolyl, Dioxanyl, Furanyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidinyl, 2-Isoxazolinyl, Isothiazolyl, Isothiazolidinyl, 2-Isothiazolinyl, Morpholinyl, Oxazolyl, Oxothiolanyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyrazolyl, Pyrazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyridazinyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyridinyl, Thiazolyl, Thiomorpholinyl, Thiophenyl oder Thiopyranyl bedeutet und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert sind,

35 ring4 für

1. -(C₆-C₁₄)-Aryl steht, worin Aryl ein Rest aus der Reihe Phenyl, Naphthyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, Biphenyl, 2-Biphenyl, 3-Biphenyl, 4-Biphenyl, Anthryl oder Fluorenyl bedeutet und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert sind,
- 5 2. 5- oder 6-gliedriger aromatischer Heteroarylring steht, worin der Heteroarylring ein Rest aus der Reihe Dihydrofuranyl, Dioxolyl, Dioxanyl, Furanyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidinyl, 2-Isoxazolinyl, Isothiazolyl, Isothiazolidinyl, 2-Isothiazolinyl, Morpholiny, Oxazolyl, Oxothiolanyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyrazolyl, Pyrazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyridazinyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyridinyl, Thiazolyl, Thiomorpholinyl, Thiophenyl oder Thiopyranyl bedeutet und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert sind,
- 10 3. Heteroaryl steht, worin Heteroaryl ein Rest aus der Reihe Acridinyl, Azetidinyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Benzimidazaliny, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Deca-hydrochinolinyl, 2H, 6H-1,5,2-Dithiazinyl, Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuran, Fuaranyl, Furazanyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyl, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indolizinyl, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl (Benzimidazolyl), Isothiazolyl, Isoxazolyl, Morpholiny, Naphthyridinyl, Octahydroisochinolinyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl, Pyrimidinyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Purynyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyrazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pyridooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl, Pyridotheiophenyl, Pyridinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, 4H-Chinolizinyl, Chinoxalinyl, Chinuclidinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, 6H-1,2,5-Thiadazinyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thianthrenyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienothiazolyl, Thienooxazolyl, Thienoimidazolyl, Thiophenyl, Triazinyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl und Xanthenyl bedeutet und

unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert sind, oder

4. für einen der folgenden Reste



5

und diese Reste unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert sind, steht,

G für

1. Wasserstoffatom,
2. Halogen,
3. R4 steht und R4
 - a) Wasserstoffatom,
 - b) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen, -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl oder Heteroaryl, wobei Heteroaryl wie oben definiert, substituiert ist,
 - e) Phenyl oder Naphthyl,
 - f) Heteroaryl, wobei Heteroaryl wie oben definiert ist,
 - e) -C(O)-O-R5, worin R5
 - e)1) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl oder Heteroaryl, wobei Heteroaryl wie oben definiert ist, substituiert ist,
 - e)2) Phenyl oder Naphthyl oder
 - e)3) Heteroaryl, wobei Heteroaryl wie oben definiert, substituiert ist, bedeutet,
 - f) -C(S)-O-R5, worin R5 wie oben definiert ist,
 - g) -C(O)-NH-R6, worin R6
 - g)1) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl oder Heteroaryl, wobei Heteroaryl wie oben definiert ist, substituiert ist,
 - g)2) Phenyl oder Naphthyl oder

15

20

25

30

g)3) Heteroaryl, wobei Heteroaryl wie oben definiert, substituiert ist, bedeutet, oder

- h) $-\text{C}(\text{S})\text{-NH-R}_6$, worin R_6 wie oben definiert ist, bedeutet,
- 4. $-\text{O-R}_4$, worin R_4 wie oben definiert ist,
- 5. $-\text{C}(\text{O})\text{-R}_5$, worin R_5 wie oben definiert ist,
- 6. $-\text{S}(\text{O})_p\text{-R}_4$, worin R_4 wie oben definiert ist und p die ganzen Zahlen Null, 1 oder 2 bedeutet,
- 7. $-\text{NO}_2$,
- 8. $-\text{CN}$ oder
- 10. 9. $-\text{N}(\text{R}_3)\text{-R}_4$, worin R_3

9.1) Wasserstoffatom oder

9.2) $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$ bedeutet und R_4 wie oben definiert ist, steht,

X für $-\text{OH}$ oder $-\text{NH-OH}$ steht,

X_1 und X_2 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoffatom oder

15. $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$ bedeuten, oder

zusammen den Rest $=\text{O}$ bilden,

n1 und n2 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Null, 1 oder 2 bedeuten,

R1 für 1. Wasserstoffatom oder

2. $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch

20. $-(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{-Cycloalkyl}$, Phenyl, Naphthyl oder Heteroaryl, wobei Heteroaryl wie oben definiert ist, substituiert ist, steht,

R2 und R3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoffatom oder $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$ stehen.

25

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verbindung der Formel I, wobei

A für $-(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-Alkylen}$ steht,

B, D und E gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1. $-(\text{C}_0\text{-C}_2)\text{-Alkylen}$,

30. 2. $-\text{C}_2\text{-Alkenylen}$,

3. $-\text{S}(\text{O})_o^-$, wobei o die ganzen Zahl 2 bedeutet,

4. $-\text{NH-}$,

5. $-\text{NH-C}(\text{O})\text{-}$,

6. $-\text{C}(\text{O})\text{-NH-}$,

7. $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$;
8. $-\text{O}-$ oder
9. $-\text{C}(\text{O})-$, stehen,

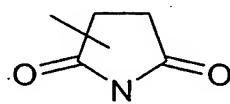
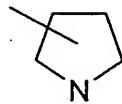
5 ring1, ring2 oder ring3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1. kovalente Bindung stehen,
2. Phenyl oder Naphthyl bedeutet und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert sind, oder
3. 5- oder 6-gliedriger aromatischer Heteroarylring stehen, worin der Heteroarylring ein Rest aus der Reihe Dihydrofuranyl, Furanyl, Morpholiny, Piperazinyl, Piperidiny, Pyridiny, Pyrimidiny, Pyrrolyl, Thiazolyl oder Thiophenyl bedeutet und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert sind,

ring4 für

15

1. Phenyl oder Naphthyl steht und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert ist,
2. 5- oder 6-gliedriger aromatischer Heteroarylring stehen, worin der Heteroarylring ein Rest aus der Reihe Dihydrofuranyl, Furanyl, Morpholiny, Piperazinyl, Piperidiny, Pyridiny, Pyrimidiny, Pyrrolyl, Thiazolyl oder Thiophenyl bedeutet und unbstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert ist,
- 20
3. Heteroaryl steht, worin Heteroaryl ein Rest aus der Reihe Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Dihydrofuran, Furanyl, Morpholiny, Piperazinyl, Piperidiny, Pyridiny, Pyridothiophenyl, Pyrimidiny, Pyrrolyl, Thiazolyl oder Thiophenyl bedeutet und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert sind, oder
4. für einen der folgenden Reste



und diese Reste unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert sind, steht,

30

G für

1. Wasserstoffatom,
2. Br; Cl, I oder F,
3. R4 steht und R4

5 a) Wasserstoffatom,
 b) -(C₁-C₄)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach
 durch Br, Cl, F, -C₃-Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl oder Heteroaryl, wobei
 Heteroaryl wie oben definiert, substituiert ist,
 g) Phenyl oder Naphthyl,
 h) Heteroaryl, wobei Heteroaryl wie oben definiert ist,
 e) -C(O)-O-R5, worin R5
 e)1) -(C₁-C₄)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder
 zweifach durch -C₃-Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl oder
 Heteroaryl, wobei Heteroaryl wie oben definiert ist,
 substituiert ist,
 e)2) Phenyl oder Naphthyl oder
 e)3) Heteroaryl, wobei Heteroaryl wie oben definiert,
 substituiert ist, bedeutet, oder
 10 f) -C(O)-NH-R6, worin R6 für
 f)1) -(C₁-C₄)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder
 zweifach durch -C₃-Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl oder
 Heteroaryl, wobei Heteroaryl wie oben definiert ist,
 substituiert ist,
 f)2) Phenyl oder Naphthyl oder
 f)3) Heteroaryl, wobei Heteroaryl wie oben definiert,
 substituiert ist, steht, bedeutet,
 15 4. -O-R4, worin R4 wie oben definiert ist,
 5. -C(O)-R5, worin R5 wie oben definiert ist,
 20 6. -S(O)_p-R4, worin R4 wie oben definiert ist und p die ganzen Zahl 2 bedeutet,
 7. -NO₂,
 8. -CN oder
 9. -N(R3)-R4, worin R3
 9.1) Wasserstoffatom oder
 25 9.2) -(C₁-C₆)-Alkyl bedeutet und R4 wie oben definiert ist, steht,
 X für -OH oder -NH-OH steht,
 X₁ und X₂ gleich sind und Wasserstoffatom bedeuten,
 n1 und n2 gleich sind und 1 bedeuten, oder ungleich sind und n1 gleich 2 und n2 gleich 1
 bedeuten,
 30 35 R1 für Wasserstoffatom steht, und

R₂ und R₃ gleich sind und für Wasserstoffatom stehen.

Unter dem Begriff "(C₁-C₆)-Alkyl" werden Kohlenwasserstoffreste verstanden, deren

5 Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist und 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Iso-Propyl, Butyl, Iso-Butyl, tertiar-Butyl, Pentyl, Iso-Pentyl, Neopentyl, Hexyl, 2,3-Dimethylbutan oder Neoheptyl.

Unter dem Begriff „-(C₀-C₄)-Alkylen“ werden Kohlenwasserstoffreste verstanden, deren

Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist und 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, 10 beispielsweise Methylen, Ethylen, Propylen, i-Propylen, Butylen, tertiar-Butylen, Pentylen oder Hexylen. „-C₀-Alkylen“ ist eine kovalente Bindung.

Unter dem Begriff „-(C₂-C₄)-Alkenylen,“ werden Kohlenwasserstoffreste verstanden, deren

Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist und 2 bis 4 Kohlenstoffatome enthält und je nach Kettenlänge 1 oder 2 Doppelbindungen aufweisen, beispielsweise Ethenyl, Propenyl, Iso-15 Propenyl oder Butenyl; die Substituenten an der Doppelbindung können, sofern die prinzipielle Möglichkeit besteht, E- oder Z-ständig angeordnet sein

Unter dem Begriff "Halogen" wird Fluor, Chlor, Brom oder Jod verstanden.

Unter dem Begriff "(C₃-C₆)-Cycloalkyl" werden Reste verstanden wie Verbindungen, die sich von 3- bis 6-gliedrige Monocyclen wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl herleiten.

20 Unter dem Begriff „n₁ und n₂ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Null, 1 oder 2 bedeuten“ sind Reste gemeint, die in der Verbindung der Formel 1 für den Fall, dass n₁ oder n₂ Null ist eine kovalente Bindung bedeutet, für den Fall, dass n₁ oder n₂ 1 ist, den Rest -CH₂- bedeutet und für den Fall, dass n₁ oder n₂ 2 ist, den Rest -CH₂-CH₂- bedeutet.

Unter dem Begriff „-(C₆-C₁₄)-Aryl“ werden aromatische Kohlenstoffreste verstanden mit 6 bis 14

25 Kohlenstoffatomen im Ring. -(C₆-C₁₄)-Arylreste sind beispielsweise Phenyl, Naphthyl, zum Beispiel 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, Biphenylyl, zum Beispiel 2-Biphenylyl, 3-Biphenylyl und 4-Biphenylyl, Anthryl oder Fluorenyl. Biphenylylreste, Naphthylreste und insbesondere Phenylreste sind bevorzugte Arylreste.

Unter dem Begriff „5- oder 6-gliedriger aromatischer Heteroaryling“ werden aromatische

30 Ringsysteme verstanden, die ein oder zwei Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten und sich von Dihydrofuran, Dioxol, Dioxan, Furan, Imidazolidin, Imidazolin, Imidazol, Isoxazol, Isoxazolidin, 2-Isoxazolin, Isothiazol, Isothiazolidin, 2-Isothiazolin, Morpholin, Oxazol, Oxothiolan, Piperazin, Piperidin, Pyran, Pyrazin, Pyrazol, Pyrazolidin, Pyrazolin, Pyridazin, Pyridin, Pyrimidin, Pyrrol, Pyrrolidin, Tetrahydrofuran, Tetrahydropyridin, 35 Thiazol, Thiomorpholin, Thiophenyl oder Thiopyran ableiten lassen.

Unter dem Begriff „Heteroaryl“ werden Reste wie Acridinyl, Azetidinyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Benzimidazaliny, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Decahydrochinolinyl, 2H, 6H-1,5,2-Dithiazinyl,

5 Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuran, Furanyl, Furazanyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyl, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indolizinyl, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl (Benzimidazolyl), Isothiazolyl, Isoxazolyl, Morpholinyl, Naphthyridinyl, Octahydroisochinolinyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl,

10 Pyrimidinyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Purynyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyroazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Prydooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl, Pyridothiophenyl, Pyridinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, 4H-Chinolizinyl, Chinoxaliny, Chinuclidinyl,

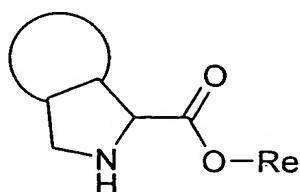
15 Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, 6H-1,2,5-Thiadazinyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thianthrenyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienothiazolyl, Thienooxazolyl, Thienoimidazolyl, Thiophenyl, Triazinyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl und Xanthenyl verstanden.

20 Bevorzugt sind Pyridyl; wie 2-Pyridyl, 3-Pyridyl oder 4-Pyridyl; Pyrrolyl; wie 2-Pyrrolyl und 3-Pyrrolyl; Furyl; wie 2-Furyl und 3-Furyl; Thiophenyl, Thienyl; wie 2-Thienyl und 3-Thienyl; Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Tetrazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Indolyl, Isoindolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, 1,3-Benzodioxolyl, Indazolyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Chromanyl, Isochromanyl, Cinnolinyl, Chinazolinyl, Chinoxaliny, Phthalazinyl, Pyridoimidazolyl, Pyridopyridinyl, Pyridopyrimidinyl, Purinyl und Pteridinyl.

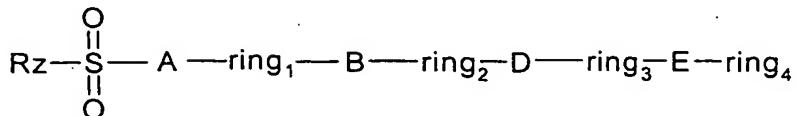
25

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I und/oder einer stereoisomeren Form der Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes der Verbindung der Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man

a) eine Verbindung der Formel IV,



worin Re ein Wasserstoffatom oder eine Ester-Schutzgruppe darstellt, mit einer Verbindung der Formel V,

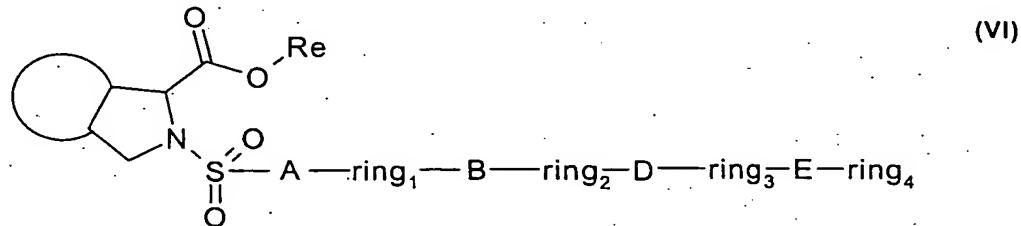


V

worin A, B, D, E und ring1, ring2, ring3, ring4 wie in Formel I definiert sind, und worin Rz Chloratom, Imidazoyl oder OH bedeutet,

5

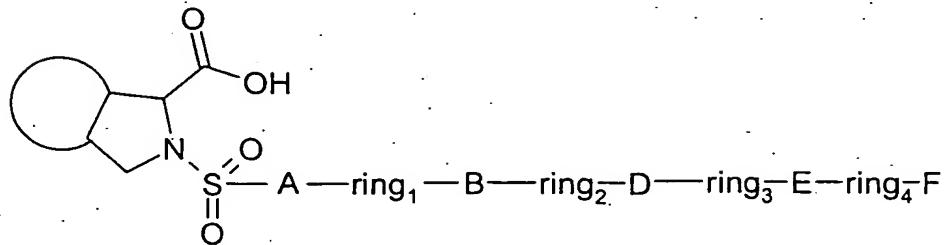
in Gegenwart einer Base oder nach Silylierung mit einem geeigneten Silylierungsmittel zu einer Verbindung der Formel VI umgesetzt,



worin A, B, D, E, Re und ring1, ring2, ring3 und ring4 ie oben definiert sind, und

10

b) für den Fall Re = Ester eine nach a) hergestellte Verbindung der Formel VI mit einer Alkalilauge wie NaOH oder LiOH und anschließender Säurebehandlung zu der erfindungsgemäßen Carbonsäure der Formel I umgesetzt, wobei gegebenenfalls vorher noch Modifikationen in einer der Seitenketten der Ringe ring1-ring4 vorgenommen wurden



und anschließend diese in die erfindungsgemäße Hydroxamsäure X = NH-OH der Formel I umwandelt,

20

c) eine nach Verfahren a) hergestellte Verbindung der Formel I, die aufgrund ihrer chemischen Struktur in enantiomeren Formen auftritt, durch Salzbildung mit enantiomerenreinen Säuren oder Basen, Chromatographie an chiralen Stationärphasen

oder Derivatisierung mittels chiraler enantiomerenreinen Verbindungen wie Aminosäuren, Trennung der somit erhaltenen Diastereomeren, und Abspaltung der chiralen Hilfsgruppen in die reinen Enantiomeren auftrennt, oder

5 d) die nach den Verfahren b) oder c) hergestellte Verbindung der Formel I entweder in freier Form isoliert oder im Falle des Vorliegens von sauren oder basischen Gruppen in physiologisch verträgliche Salze umwandelt.

Als Ester-Schutzgruppe Re können die in Protective Groups in Organic Synthesis, T.H. Greene, P. 10 G. M. Wuts, Wiley-Interscience, 1991, als Schutzgruppen für Ester verwendete Gruppen eingesetzt werden. Bevorzugte Ester-Schutzgruppen sind beispielsweise Methyl, Ethyl, Isopropyl, tert. Butyl oder Benzyl.

Die eingesetzten Ausgangsprodukte und Reagenzien können entweder nach bekannten Verfahren hergestellt werden oder sind käuflich erhältlich.

15 Die Umsetzungen erfolgen beispielsweise wie in WO 97/18194 dargestellt. Die Umsetzung gemäß Verfahrensschritt a) erfolgt in Gegenwart einer Base wie KOH, NaOH, LiOH, N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid (BSA), N-Methylmorpholin (NMM), N-Ethylmorpholin (NEM), Triethylamin (TEA), Diisopropylethylamin (DIPEA), Pyridin, Collidin, Imidazol oder Natriumcarbonat in Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran (THF), Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid, 20 Dioxan, Acetonitril, Toluol, Chloroform oder Methylenchlorid, oder auch in Gegenwart von Wasser.

Modifikationen in der Seitenkette F bedeutet, dass beispielsweise eine Nitrogruppe mit dem Metallkatalysator Pd/C hydriert oder mit SnCl_2 bzw. Zn unter Standardbedingungen umgesetzt wird und die erhaltene Aminogruppe anschließend weiter modifiziert werden kann, beispielsweise durch Umsetzung mit Carbonsäurechloriden, Sulfonsäurechloriden, Chlorameisensäureestern, Isocyanaten, Isothiocyanaten oder anderen reaktiven oder aktivierbaren Reagentien, um zu den Vorstufen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I zu gelangen. Für diesen Fall ist es oft günstig, dass Re in Verbindung VI ein Ester ist, da 30 im Falle der ungeschützten Carbonsäure mit Nebenreaktionen zu rechnen ist.

Im Verfahrensschritt c) wird die Verbindung der Formel I, sofern sie als Gemisch von Diastereomeren oder Enantiomeren auftritt oder bei der gewählten Synthese als deren Gemische anfällt, in die reinen Stereoisomeren getrennt, entweder durch Chromatographie an einem 35 gegebenenfalls chiralen Trägermaterial, oder, sofern die racemischen Verbindung der Formel I zur Salzbildung befähigt ist, durch fraktionierte Kristallisation der mit einer optisch aktiven Base

oder Säure als Hilfsstoff gebildeten diastereomeren Salze. Als chirale Stationärphasen für die dünnsschicht- oder säulenchromatographische Trennung von Enantiomeren eignen sich zum Beispiel modifizierte Kieselgelträger (sogenannte Pirkle-Phasen) sowie hochmolekulare Kohlenhydrate wie Triacetylcellulose. Für analytische Zwecke sind nach entsprechender, dem 5 Fachmann bekannter Derivatisierung, auch gaschromatographische Methoden an chiralen Stationärphasen anwendbar. Zur Enantiomerentrennung der racemischen Carbonsäuren werden mit einer optisch aktiven, in der Regel kommerziell erhältlichen Base wie (-)-Nicotin, (+)- und (-)-Phenyl-ethylamin, Chininbasen, L-Lysin oder L- und D-Arginin die unterschiedlich löslichen diastereomeren Salze gebildet, die schwerer lösliche Komponente als Feststoff isoliert, das 10 leichter lösliche Diastereomer aus der Mutterlauge abgeschieden und aus den so gewonnenen diastereomeren Salzen die reinen Enantiomeren gewonnen. Auf prinzipiell gleiche Weise kann man die racemischen Verbindungen der Formel I, die eine basische Gruppe wie eine 15 Aminogruppe enthalten, mit optisch aktiven Säuren, wie (+)-Campher-10-sulfonsäure, D- und L-Weinsäure, D- und L- Milchsäure sowie (+) und (-)-Mandelsäure in die reinen Enantiomeren überführen. Auch kann man chirale Verbindungen, die Alkohol- oder Amin-funktionen enthalten, mit entsprechend aktivierten oder gegebenenfalls N-geschützten 20 enantiomerenreinen Aminosäuren in die entsprechenden Ester oder Amide, oder umgekehrt chirale Carbonsäuren mit carboxygeschützten enantiomerenreinen Aminosäuren in die Amide oder mit enantiomerenreinen Hydroxycarbonsäuren wie Milchsäure, in die entsprechenden chiralen Ester überführen. Sodann kann die Chiralität des in enantiomerenreiner Form 25 eingebrachten Aminosäure- oder Alkoholrestes zur Trennung der Isomeren genutzt werden, indem man eine Trennung der nunmehr vorliegenden Diastereomeren durch Kristallisation oder Chromatographie an geeigneten Stationärphasen vornimmt und danach den mitgeführte chiralen Molekülteil mittels geeigneter Methoden wieder abspaltet.

30 Saure oder basische Produkte der Verbindung der Formel I können in Form ihrer Salze oder in freier Form vorliegen. Bevorzugt sind pharmakologisch verträgliche Salze, beispielsweise Alkali- oder Erdalkalimetallsalze bzw. Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Hemisulfate, alle möglichen Phosphate sowie Salze der Aminosäuren, natürlicher Basen oder Carbonsäuren.

35 Die Herstellung physiologisch verträglicher Salze aus zur Salzbildung befähigten Verbindungen der Formel I, einschließlich deren stereoisomeren Formen, gemäß Verfahrensschritt d) erfolgt in an sich bekannter Weise. Die Verbindungen der Formel I bilden mit basischen Reagenzien wie Hydroxiden, Carbonaten, Hydrogencarbonaten, Alkoholaten sowie Ammoniak oder organischen Basen, beispielsweise Trimethyl- oder Triethylamin, Ethanolamin, Diethanolamin oder Triethanolamin, Trometamol oder auch basischen Aminosäuren, etwa Lysin, Ornithin oder

Arginin, stabile Alkali-, Erdalkali- oder gegebenenfalls substituierte Ammoniumsalze. Sofern die Verbindungen der Formel I basische Gruppen aufweisen, lassen sich mit starken Säuren auch stabile Säureadditionssalze herstellen. Hierfür kommen sowohl anorganische als auch organische Säuren wie Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Phosphor-, Methansulfon-, Benzolsulfon-, p-Toluolsulfon-, 4-Brombenzol-sulfon-, Cyclohexylamidosulfon-, Trifluormethylsulfon-, Essig-, Oxal-, Wein-, Bernstein-, Glycerolphosphor-, Milch-, Äpfel-, Adipin-, Citronen-, Fumar-, Malein-, Glucon-, Glucuron- oder Trifluoressigsäure in Frage.

Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes der Verbindung der Formel I und/oder eine gegebenenfalls stereoisomere Form der Verbindung der Formel I, zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoff, Zusatzstoff und/oder anderen Wirk- und Hilfsstoffen.

15 Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur selektiven Prophylaxe und Therapie all solcher Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität der Metalloproteininasen beteiligt sind. Dazu gehören degenerative Gelenkerkrankungen wie Osteoarthrosen, Spondylosen, Knorpelschwund nach Gelenktrauma oder längerer Gelenksruhigstellung nach Meniskus- oder Patellaverletzungen oder 20 Bänderrissen. Ferner gehören dazu auch Erkrankungen des Bindegewebes wie Kollagenosen, Periodontalerkrankungen, Wundheilungsstörungen und chronische Erkrankungen des Bewegungsapparates wie entzündliche, immunologisch oder stoffwechselbedingte akute und chronische Arthritiden, Arthropathien, Myalgien und Störungen des Knochenstoffwechsels. 25 Ferner eignen sich die Verbindungen der Formel I zur Behandlung der Ulceration, Atherosklerose und Stenosen. Weiterhin eignen sich die Verbindungen der Formel I zur Behandlung von Entzündungen, Krebserkrankungen, Tumormetastasenbildung, Kachexie, Anorexie und septischem Schock.

30 Die Applikation der erfindungsgemäßen Arzneimittel kann durch orale, inhalative, rektale oder transdermale Applikation oder durch subkutane, intraartikuläre, intraperitoneale oder intravenöse Injektion erfolgen. Bevorzugt ist die orale Applikation.

35 Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, das dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens eine Verbindung der Formel I mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Träger und gegebenenfalls weiteren geeigneten Wirk-, Zusatz- oder Hilfsstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.

Geeignete feste oder galenische Zubereitungsformen sind beispielsweise Granulate, Pulver, Dragees, Tabletten, (Mikro)Kapseln, Suppositorien, Sirupe, Säfte, Suspensionen, Emulsionen, Tropfen oder injizierbare Lösungen sowie Präparate mit protrahierter Wirkstoff-Freigabe, bei 5 deren Herstellung übliche Hilfsmittel wie Trägerstoffe, Spreng-, Binde-, Überzugs-, Quellungs-, Gleit- oder Schmiermittel, Geschmacksstoffe, Süßungsmittel und Lösungsvermittler Verwendung finden. Als häufig verwendete Hilfsstoffe seien Magnesiumcarbonat, Titandioxid, Laktose, Mannit und andere Zucker, Talkum, Milcheiweiß, Gelatine, Stärke, Cellulose und ihre Derivate, tierische und pflanzliche Öle wie Lebertran, Sonnenblumen-, Erdnuß- oder Sesamöl, 10 Polyethylen-glykol und Lösungsmittel wie etwa steriles Wasser und ein- oder mehrwertige Alkohole wie Glycerin, genannt.

 Vorzugsweise werden die pharmazeutischen Präparate in Dosierungseinheiten hergestellt und verabreicht, wobei jede Einheit als aktiven Bestandteil eine bestimmte Dosis der 15 erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I enthält. Bei festen Dosierungseinheiten wie Tabletten, Kapseln, Dragees oder Suppositorien, kann diese Dosis bis zu etwa 1000 mg, bevorzugt jedoch etwa 50 bis 300 mg und bei Injektionslösungen in Ampullenform bis zu etwa 300 mg, vorzugsweise aber etwa 10 bis 100 mg, betragen.

 20 Für die Behandlung eines erwachsenen, etwa 70 kg schweren Patienten sind je nach Wirksamkeit der Verbindung gemäß Formel I, Tagesdosen von etwa 20 mg bis 1000 mg Wirkstoff, bevorzugt etwa 100 mg bis 500 mg indiziert. Unter Umständen können jedoch auch höhere oder niedrigere Tagesdosen angebracht sein. Die Verabreichung der Tagesdosis kann sowohl durch Einmalgabe in Form einer einzelnen Dosierungseinheit oder aber mehrerer kleinerer Dosierungseinheiten als auch durch Mehrfachgabe unterteilter Dosen in bestimmten Intervallen erfolgen.

Endprodukte werden in der Regel durch massenspektroskopische Methoden (FAB-, ESI-MS) und ¹H-NMR (400 MHz, in DMSO-D6) bestimmt, angegeben sind jeweils der Hauptpeak oder die 30 beiden Hauptpeaks. Temperaturangaben in Grad Celsius, RT bedeutet Raumtemperatur (22 °C bis 26 °C). Verwendete Abkürzungen sind entweder erläutert oder entsprechen den üblichen Konventionen.

35 Nachfolgend ist die Erfindung an Hand von Beispielen näher erläutert.

1-Arylsulfonyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure

Allgemeine Vorschrift 1:

Carbonsäure (6,45 mmol) wird in 20 ml Dimethylformamid (DMF) gelöst und bei 0 °C mit 3 Äquivalenten einer 3N NaOH-Lösung (6,45 ml) versetzt. Nach 10 min tropfte man eine Lösung des Arylsulfonylchlorids (1,1 Äquivalente, 7,1 mmol) in 10 bis 15 ml DMF langsam zu, nach dem Erreichen der Raumtemperatur wurde der Ansatz noch für maximal 12 Stunden (h) bei Temperaturen zwischen 20 °C und 80 °C gerührt und das Lösungsmittel unter vermindernden Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt

10

Beispiele:

Verbindung Nr. 4: 1-[4-(1,1-Dimethyl-propyl)-benzolsulfonyl]-octahydro-cyclopenta[b]pyrrole-2-carbonsäure

1g Octahydro-cyclopenta[b]pyrrole-2-carbonsäure (6,45 mmol) wurde in 20 ml DMF gelöst und bei 0 °C mit 3 Äquivalenten einer 3N NaOH-Lösung (6,45 ml) versetzt. Nach 10 Minuten (min) tropfte man eine Lösung von 1,75 g 4-(1,1-Dimethyl-propyl-benzolsulfonylchlorid (1,1 Äquivalente, 7,1 mmol) in 12 ml DMF langsam zu, nach dem Erreichen der Raumtemperatur (RT) wurde der Ansatz noch für 6 h bei 40 °C gerührt und danach wurde das Lösungsmittel unter vermindernden Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt.

Verbindung Nr. 20: 1-(4-Acetyl-benzolsulfonyl)-octahydro-cyclopenta[b]pyrrole-2-carbonsäure

1 g Octahydro-cyclopenta[b]pyrrole-2-carbonsäure (6,45 mmol) wurde in 20 ml DMF gelöst und bei 0 °C mit 3 Äquivalenten einer 3 N NaOH-Lösung (6,45 ml) versetzt. Nach 10 min tropfte man eine Lösung von 1,55 g 4-Acetyl-benzolsulfonylchlorid (1,1 Äquivalente, 7,1 mmol) in 8 ml DMF langsam zu, nach dem Erreichen der RT wurde der Ansatz noch für 6 h bei 40 °C gerührt und danach wurde das Lösungsmittel unter vermindernden Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt.

30 1-Arylsulfonyl-octahydro-cyclopenta[b]pyrrole-2-carbonsäure-hydroxyamid

Allgemeine Vorschrift 2:

Die sulfonierte Carbonsäure wurde in 10 ml DMF gelöst und mit 1,1 Äquivalenten Ethylchloroformiat, 2,2 Äquivalenten N-Ethylmorpholin sowie 3 Äquivalenten Trimethylsilylhydroxylamin versetzt. Nachdem man für mindestens 4 h auf 80 °C erhitzt hatte,

entfernte man das Lösungsmittel unter vermindernden Druck und reinigte das Rohprodukt mit chromatographischen Methoden.

5 Beispiele

Verbindung Nr. 50: 1-(Naphthalin-1-sulfonyl)-octahydro-cyclopenta[b]pyrrole-2-carbonsäure-hydroxyamide

200 mg (0,56 mmol) 1-(Naphthalin-1-sulfonyl)-octahydro-cyclopenta[b]pyrrole-2-carbonsäure wurden in 10 ml DMF gelöst und mit 0,61 mmol Ethylchloroformiat, 1,23 mmol N-Ethylmorpholin sowie 1,68 mmol Trimethylsilylhydroxylamin versetzt. Nachdem man für 6 h auf 80 °C erhitzt hatte, entfernte man das Lösungsmittel unter vermindernden Druck und reinigte das Rohprodukt mit chromatographischen Methoden.

15 Verbindung Nr. 52: 1-(4-Methanesulfonyl-benzolsulfonyl)-octahydro-cyclopenta[b]pyrrole-2-carbonsäure-hydroxyamid

200 mg (0,55 mmol) 1-(4-Methanesulfonyl-benzolsulfonyl)-octahydro-cyclopenta[b]-pyrrol-2-carbonsäure wurden in 10 ml DMF gelöst und mit 0,60 mmol Ethylchloroformiat, 1,22 mmol N-Ethylmorpholin sowie 1,67 mmol Trimethylsilylhydroxylamin versetzt. Nachdem man für 4 h auf 20 80°C erhitzt hatte, entfernte man das Lösungsmittel unter vermindernden Druck und reinigte das Rohprodukt mit chromatographischen Methoden.

Spezielle Vorschriften:

Verbindung Nr. 27: 1-(4'-Amino-biphenyl-4-sulfonyl)-octahydro-cyclopenta[b]pyrrole-2-carbonsäure

1 g 1-(4'-Nitro-biphenyl-4-sulfonyl)-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure (27) wurde in 15 ml DMF gelöst, mit 0,1 g Hydrierkatalysator (10% Pd auf Aktivkohle) versetzt und innerhalb von 2 h quantitativ hydriert. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt 30 chromatographisch gereinigt.

Verbindung Nr. 37: 1-(4-Aminobenzolsulfonyl)-octahydro-cyclopenta[b]pyrrole-2-carbonsäure

1 g 1-(4-Nitrobenzol-sulfonyl)-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure (14) wurde in 15 ml DMF gelöst, mit 0,1 g Hydrierkatalysator (10% Pd auf Aktivkohle) versetzt und innerhalb von 2 h 35 quantitativ hydriert. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt chromatographisch gereinigt.

Verbindung Nr. 22: 1-(4'-Isopropoxycarbonylamino-biphenyl-4-sulfonyl)-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure

Man löste 500 mg (1,30 mmol) 1-(4'-Amino-biphenyl-4-sulfonyl)-octahydro-cyclopenta[b]-pyrrol-

5 2-carbonsäure in 3 ml DMF, kühlte im Eisbad auf 0 °C ab und fügte 2,6 mmol Pyridin hinzu. Nach 15 min Rühren bei 0 °C erfolgte die Zugabe von 2 mmol Isopropylchloroformiat in 3 ml DMF. Die Reaktionslösung rührte man anschließend noch für 2 h bei RT. Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgte mit Hilfe chromatographischer Methoden.

10 Verbindung Nr. 32: 1-(4'-Cyclopropylmethoxycarbonylamino-biphenyl-4-sulfonyl)-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure

Man löste 500 mg (1,30 mmol) 1-(4'-Amino-biphenyl-4-sulfonyl)-octahydro-cyclopenta[b]-pyrrol-

15 2-carbonsäure in 3 ml DMF, kühlte im Eisbad auf 0 °C ab und fügte 2,6 mmol Pyridin hinzu. Nach 15 min Rühren bei 0 °C erfolgte die Zugabe von 2 mmol Cyclopropylmethylchloroformiat in 3 ml DMF. Die Reaktionslösung rührte man anschließend noch für 6 h bei RT. Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgte mit Hilfe chromatographischer Methoden.

Verbindung Nr. 23: 1-(4'-Methansulfonylamino-biphenyl-4-sulfonyl)-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure

20 Man löste 500 mg (1,30 mmol) 1-(4'-Amino-biphenyl-4-sulfonyl)-octahydro-cyclopenta[b]-pyrrol-2-carbonsäure in 3 ml DMF, kühlte im Eisbad auf 0 °C ab und fügte 2,6 mmol Pyridin hinzu. Nach 15 min Rühren bei 0 °C erfolgte die Zugabe von 1,40 mmol Methansulfonylchlorid in 3 ml DMF. Die Reaktionslösung rührte man anschließend noch für 6 h bei Raumtemperatur. Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgte mit Hilfe chromatographischer Methoden.

Verbindung Nr. 25: 1-(4'-Benzolsulfonylamino-biphenyl-4-sulfonyl)-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure

Man löste 500 mg (1,30 mmol) 1-(4'-Amino-biphenyl-4-sulfonyl)-octahydro-cyclopenta[b]-pyrrol-2-carbonsäure in 3 ml DMF, kühlte im Eisbad auf 0 °C ab und fügte 2,6 mmol Pyridin hinzu.

30 Nach 15 min Rühren bei 0 °C erfolgte die Zugabe von 1,5 mmol Benzolsulfonylchlorid in 6 ml DMF. Die Reaktionslösung rührte anschließend noch für 12 h bei RT. Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgte mit Hilfe chromatographischer Methoden.

Verbindung Nr. 24: 1-(4'-Benzoylamino-biphenyl-4-sulfonyl)-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-

35 carbonsäure

Man löste 500 mg (1,30 mmol) 1-(4'-Amino-biphenyl-4-sulfonyl)-octahydro-cyclopenta[b]-pyrrol-2-carbonsäure in 3 ml DMF, kühlte im Eisbad auf 0 °C ab und fügte 2,6 mmol Pyridin hinzu. Nach 15 min Rühren bei 0 °C erfolgte die Zugabe von 1,8 mmol Benzoylchlorid in 3 ml DMF. Die Reaktionslösung rührte anschließend noch für 20 h bei RT. Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgte mit Hilfe chromatographischer Methoden.

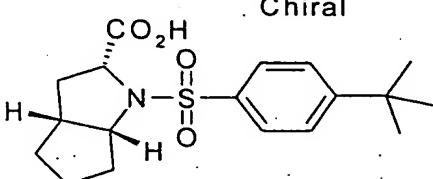
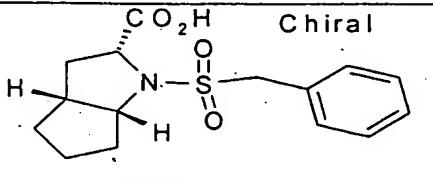
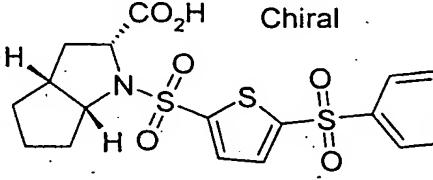
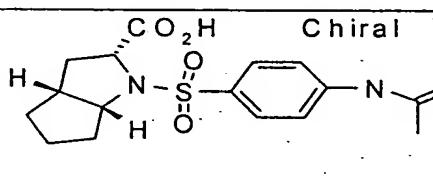
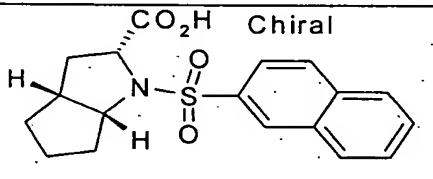
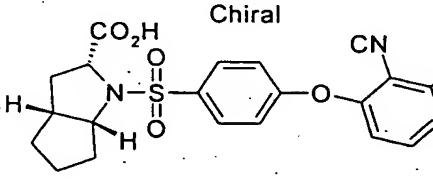
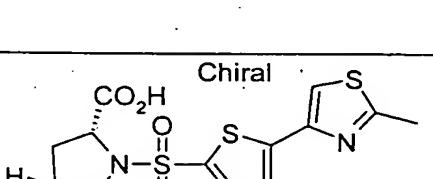
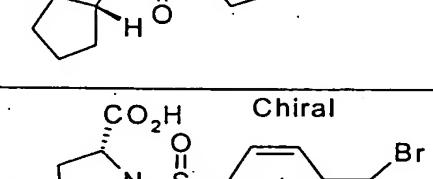
5

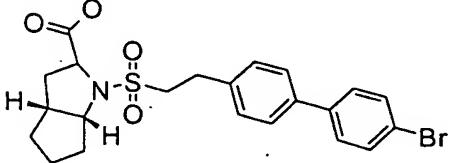
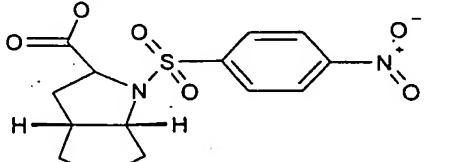
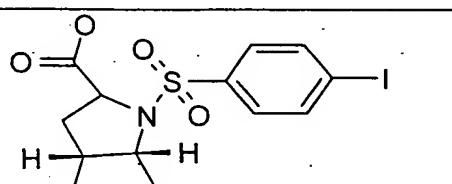
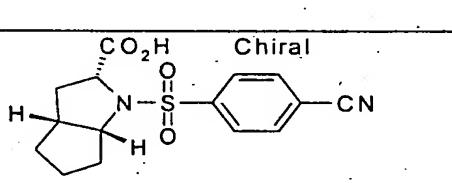
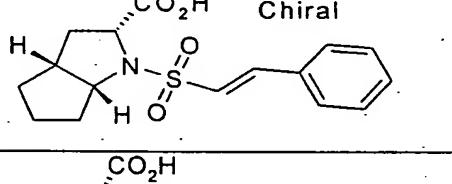
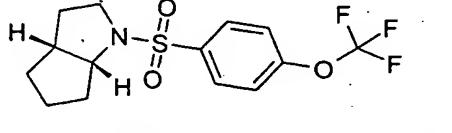
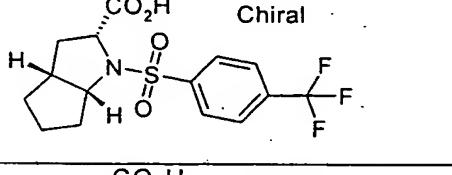
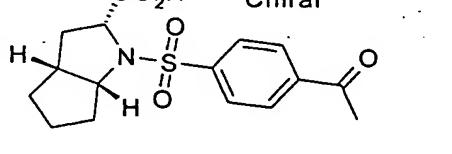
Verbindung Nr. 26: 1-[4'-(3-Phenyl-ureido)-biphenyl-4-sulfonyl]-octahydro-cyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure

Man löste 500 mg (1,30 mmol) 1-(4'-Amino-biphenyl-4-sulfonyl)-octahydro-cyclopenta[b]-pyrrol-2-carbonsäure in 3 ml DMF, kühlte im Eisbad auf 0 °C ab und fügte 1,4 mmol Phenylisocyanat hinzu. Die Reaktionslösung rührte anschließend noch für 4 h bei RT. Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgte mit Hilfe chromatographischer Methoden.

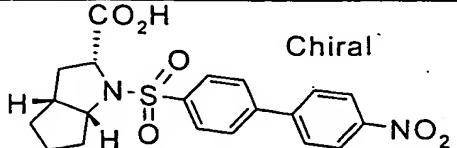
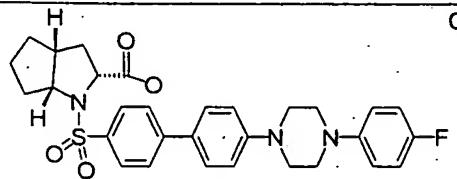
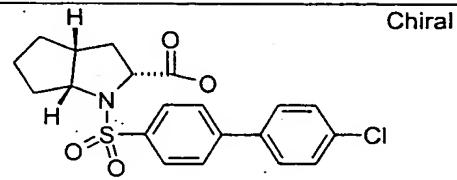
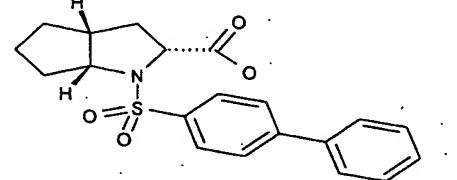
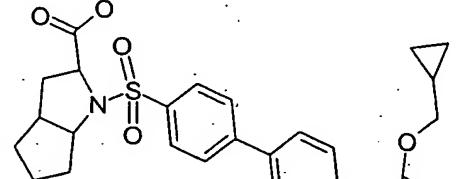
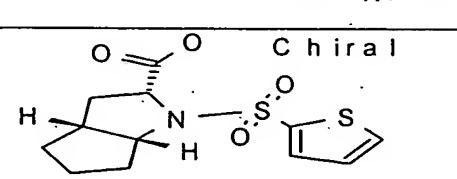
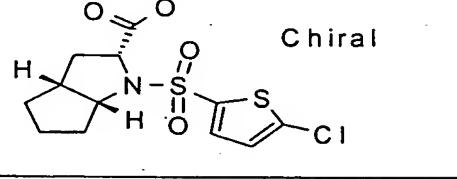
Herstellungsbeispiele

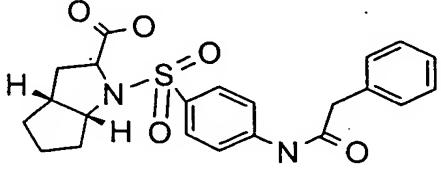
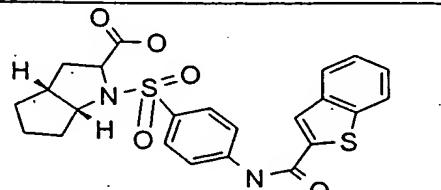
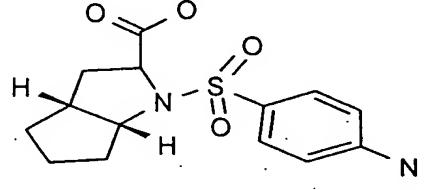
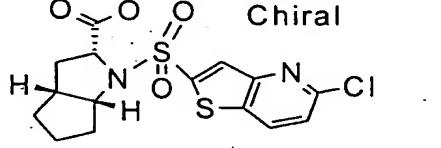
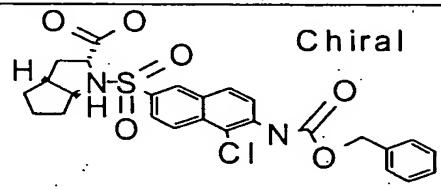
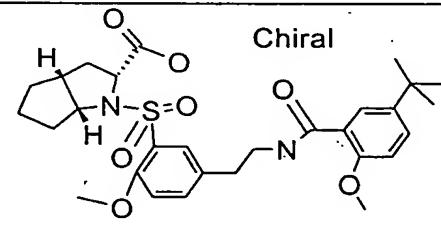
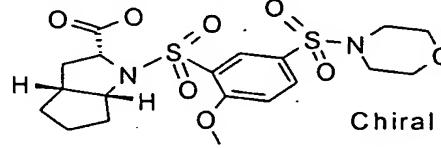
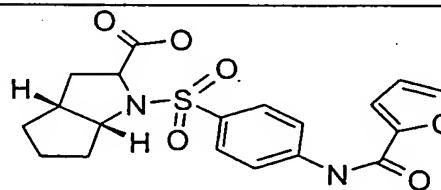
Nr.	Struktur	MS (ESI+)	NMR
1		399,92 400,10	1,4-1,85: m, 6H; 1,9: m, 1H; 2,35: m, 1H; 2,55: m, 1H; 2,7: s, 3H; 4,0: m, 1H; 4,2: m, 1H; 7,6: d, 1H; (1: m, 2H; 12,1, bs, 1H
2		373,45 374,08	1,3-1,9: m, 8H; 2,15: m, 1H; 3,95: m, 1H; 3,3: s, 3H; 4,2: m, 1H; 8,1: d, 2H; 8,2: d, 2H; 12,5: bs, 1H
3		374,26 374,06	1,4-1,9: m, 7H; 2,15: m, 1H; 2,45: m, 1H; 3,9: m, 1H; 4,1: m, 1H; 7,75: d, 2H; 7,85: d, 2H 13,0: bs, 1H
4		365,9 366,19	0,6: t, 3H; 1,3: s, 6H; 1,35-1,8: m, 8H; 1,9: m, 1H; 2,1: m, 1H; 2,4: m, 1H; 3,85: m, 1H; 4,0: m, 1H; 7,55: d, 2H; 7,75: d, 2H; 12,8: bs, 1H

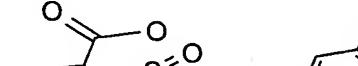
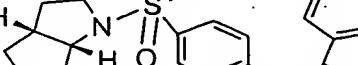
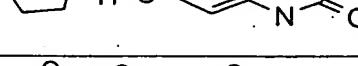
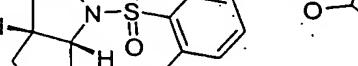
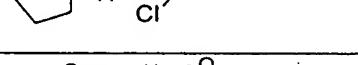
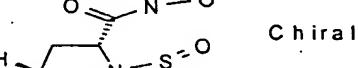
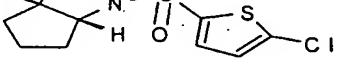
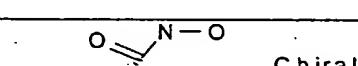
5		351,47 352,15	1,45: s, 9H; 1,5-1,8: m, 6H; 1,9: m, 1H; 2,15: m, 1H; 2,45: m, 1H; 3,85: m, 1H; 4,05: m, 1H; 7,6: d, 2H; 7,85: d, 2H; 12,5: s, 1H
6		309,39 310,22	1,35: m, 2H; 1,7: m, 5H; 2,3: m, 1H; 2,65: m, 1H; 4,15: m, 2H; 4,5: m, 2H; 7,4: m, 5H
7		441,55 442,11	1,3-1,9: m, 7H; 2,2: m, 1H; 2,55: m, 1H; 4,0: m, 1H; 4,2: m, 1H; 7,6: m, 2H; 7,8: m, 2H; 7,95: m, 1H; 8,05: m, 2H; 13,0: bs, 1H
8		352,01 353,14	1,3-1,8: m, 6H; 1,9: m, 1H; 2,1: s, 3H; 2,15: m, 1H; 2,45: m, 1H; 3,85: m, 1H; 4,0: m, 1H; 7,8: m, 4H; 10,9: s, 1H
9		345,42 346,10	1,3-1,8: m, 6H; 1,9: m, 1H; 2,1: m, 1H; 2,4: m, 1H; 3,95: m, 1H; 4,2: m, 1H; 7,7: m, 2H; 7,9: d, 1H; 8,05: d, 1H; 8,15: d, 1H; 8,2: d, 1H; 8,5: s, 1H; 12,8: bs, 1H
10		446,91 447,11	1,3-1,8: m, 6H; 1,9: m, 1H; 2,15: m, 1H; 2,45: m, 1H; 3,9: m, 1H; 4,1: m, 1H; 7,2: d, 1H; 7,4: d, 2H; 7,6: d, 1H; 7,75: m, 2H; 7,9: d, 2H
11		398,52 399,02	1,3-1,8: m, 6H; 1,95: m, 1H; 2,2: m, 1H; 2,5: m, 1H; 2,7: s, 3H; 3,95: m, 1H; 4,05: m, 1H; 7,65: s, 2H; 8,1: s, 1H
12		388,28 388,04	1,3-1,8: m, 6H; 1,9: m, 1H; 2,1: m, 1H; 2,45: m, 1H; 3,9: m, 1H; 4,1: m, 1H; 4,4: s, 2H; 7,7: d, 2H; 7,85: d, 2H

13		478,41 480,04	1,3-1,9: m, 7H; 2,4: m, 1H; 2,7: m, 1H; 3,05: t, 2H; 3,45: m, 2H; 4,25: m, 1H; 4,35: m, 1H; 7,35: m, 2H; 7,65: m, 6H
14		340,36 341,04	1,3-1,9: m, 7H; 2,1: m, 1H; 2,45: m, 1H; 3,9: m, 1H; 4,2: m, 1H; 8,1: d, 2H; 8,4: d, 2H
15		421,26 421,97	1,3-1,8: m, 6H; 1,9: m, 1H; 2,1: m, 1H; 2,45: m, 1H; 3,8: m, 1H; 4,05: m, 1H; 7,55: d, 1H; 8,05: d, 1H
16		320,37 321,10	1,3-1,9: m, 7H; 2,2: m, 1H; 2,45: m, 1H; 3,95: m, 1H; 4,2: m, 1H; 8,0: d, 2H; 8,1: d, 2H; 12,8: s, 1H
17		321,39 322,02	1,35-1,8: m, 6H; 1,95: m, 1H; 2,4: m, 1H; 2,65: m, 1H; 4,05: m, 1H; 4,2: m, 1H; 7,4: s, 2H; 7,45: m, 3H; 7,7: m, 2H
18		379,36 379,97	1,3-1,9: m, 7H; 2,15: m, 1H; 2,5: m, 1H; 3,9: m, 1H; 4,1: m, 1H; 7,6: d, 2H; 8,0: d, 2H; 12,8: s, 1H
19		363,36 364,00	1,3-1,9: m, 7H; 2,2: m, 1H; 2,5: m, 1H; 4,0: m, 1H; 4,2: m, 1H; 8,1: d, 2H; 8,15: d, 2H; 12,95: s, 1H
20		337,39 338,05	1,3-1,8: m, 6H; 1,9: m, 1H; 2,15: m, 1H; 2,45: m, 1H; 2,65: s, 3H; 3,9: m, 1H; 4,15: m, 1H; 7,95: d, 2H; 8,15: d, 2H; 12,8: s, 1H

21		440,56 441,09	1,3-1,8: m, 6H; 1,9: m, 1H; 2,0: m, 4H; 2,15: m, 1H; 2,45: m, 1H; 3,3: m, 4H; 3,9: m, 1H; 4,05: m, 1H; 6,6: d, 2H; 7,6: d, 2H; 7,8: m, 4H
22		472,56 473,16	11,3-1,8: m, 6H; 1,35: d, 6H; 1,9: m, 1H; 2,2: m, 1H; 2,45: m, 1H; 3,9: s, 1H; 4,0: s, 1H; 4,9: s, 1H; 7,6: d, 2H; 7,8: d, 2H; 7,8: m, 4H; 10,0: s, 1H
23		464,56 465,20	1,3-1,9: m, 7H; 2,1: m, 1H; 2,4: m, 1H; 3,0: s, 3H; 3,9: s, 1H; 4,05: s, 1H; 7,35: d, 2H; 7,8: d, 2H; 7,9: m, 4H; 9,9: s, 1H
24		490,58 491,34	1,3-1,9: m, 7H; 2,1: m, 1H; 2,4: m, 1H; 3,95: m, 1H; 4,1: m, 1H; 7,55: m, 2H; 7,8-8,1: m, 8H; 8,4: m, 2H
25		526,63 527,12	1,3-1,8: m, 6H; 1,8: m, 1H; 2,0: m, 1H; 2,1: m, 1H; 3,85: m, 1H; 4,05: m, 1H; 7,2: m, 1H; 7,6: m, 6H; 7,9: m, 6H
26		505,59 506,28	1,3-1,8: m, 6H; 1,9: m, 1H; 2,15: m, 1H; 2,45: m, 1H; 3,9: m, 1H; 4,1: m, 1H; 7,0-8,5: m, 13H; 12,8: s, 1H
27		386,47 387,14	1,3-1,8: m, 6H; 1,85: m, 1H; 2,1: m, 1H; 2,4: m, 1H; 3,85: m, 1H; 4,1: m, 1H; 8,1: d, 2H; 8,3: d, 2H

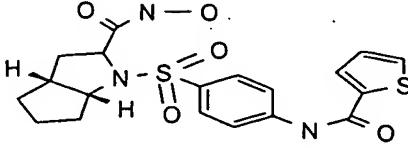
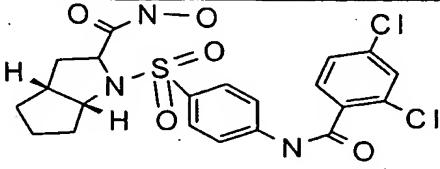
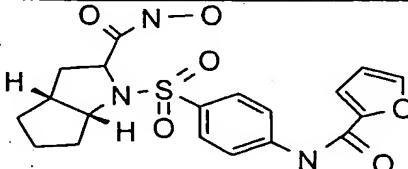
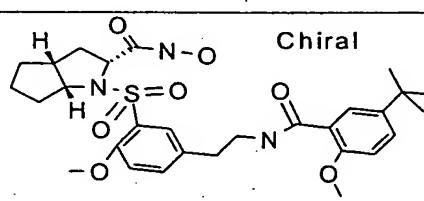
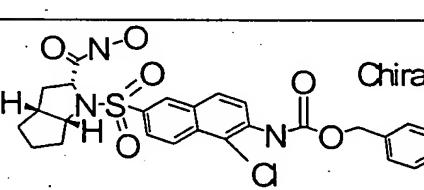
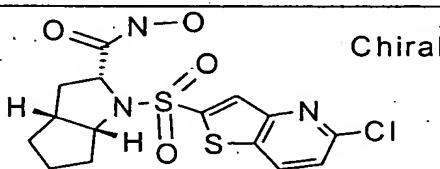
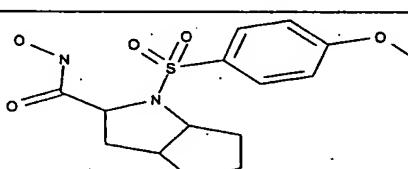
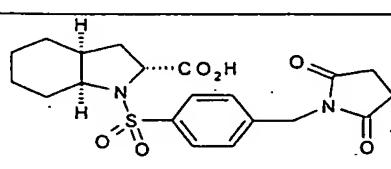
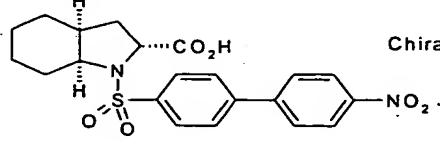
28		416,46 417,23	1,3-1,8: m, 6H; 1,9: m, 1H; 2,15: m 1H; 2,45: m, 1H; 3,95: m, 1H; 4,10: m, 1H; 8,0: m, 4H; 8,1: d, 2H; 8,3: d, 2H
29		549,67 550,37	1,3-1,8: m, 6H; 1,9: m, 1H; 2,15: m, 1H; 2,45: m, 1H; 3,25: m, 4H; 3,4: m, 4H; 3,9: m, 1H; 4,05: m, 1H; 7,1: m, 6H; 7,7: d, 2H; 7,9: m, 4H;
30		405,90 406,21	1,3-1,8: m, 6H; 1,9: m, 1H; 2,2: m, 1H; 2,45: m, 1H; 3,9: m, 1H; 4,1: m, 1H; 7,6: d, 2H; 7,8: d, 2H; 7,95: m, 4H
31		371,46 372,16	1,3-1,8: m, 6H; 1,9: m, 1H; 2,2: m, 1H; 2,45: m, 1H; 3,9: m, 1H; 4,1: m, 1H; 7,5: m, 3H; 7,75: m 2H; 7,95: m, 4H
32		484,58 485,12	0,35: m, 2H; 0,55: m, 2H; 1,3-1,8: m, 8H; 1,95: m, 1H; 2,3: m, 1H; 3,95: 1H; 4,2: m, 1H; 7,6: m, 3H; 7,85: m, 3H; 8,05: m, 2H
33		301,39 302,06	1,3-1,8: m, 6H; 1,9: m, 1H; 2,2: m, 1H; 2,4: m, 1H; 3,9: m, 1H; 4,05: m, 1H; 7,3: m, 1H; 7,7: m, 1H; 8,0: m, 1H
34		335,83 336,01	1,3-1,8: m, 6H; 1,9: m, 1H; 2,15: m, 1H; 2,5: m, 1H; 3,95: m, 1H; 4,: m, 1H; 7,35: m, 1H; 7,35: d, 1H; 7,65: d, 1H

35		428,51 429,24	1,3-1,7: m, 6H; 1,9: m, 1H; 2,1: m, 1H; 2,4: m, 1H; 3,8: m, 1H; 4,0: m, 1H; 7,3: m, 5H; 7,8: d, 2H; 7,85: d, 2H; 10,8: s, 1H
36		470,57 471,22	1,3-1,7: m, 6H; 1,85: m, 1H; 2,1: m, 1H; 2,45: m, 1H; 3,9: m, 1H; 4,1: m, 1H; 7,5: m, 2H; 7,9: d, 2H; 8,05: m, 4H; 8,45: s, 1H; 10,9: s, 1H
37		310,09 311,13	1,3-1,7: m, 6H; 1,85: m, 1H; 2,1: m, 1H; 2,4: m, 1H; 3,8: m, 1H; 3,9: m, 1H; 6,6: d, 2H; 7,45: d, 2H;
38		386,88 387,14	1,3-2,0: m, 7H; 2,2: m, 1H; 2,55: m, 1H; 4,2: m, 1H; 4,25: m, 1H; 7,65: d, 1H; 8,2: s, 1H; 8,7: d, 2H
39		529,02 529,25	1,3-1,8: m, 6H; 1,8: m, 1H; 2,1: m, 1H; 2,4: m, 1H; 3,95: m, 1H; 4,2: m, 1H; 5,2: s, 2H; 7,4: m, 5H; 8,0: m, 2H; 8,2: d, 1H; 8,4: d, 1H; 8,55: s, 1H
40		558,69 559,32	1,2: s, 9H; 1,3-1,7: m, 6H; 1,9: m, 1H; 2,25: m, 1H; 2,45: m, 1H; 2,85: m, 2H; 3,5: m, 2H; 3,65: m, 1H; 3,8: s, 3H; 3,9: s, 3H; 4,5: m, 1H; 7,0: d, 1H; 7,2: d, 1H; 7,45: m, 2H; 7,7: m, 2H; 8,15: m, 1H
41		474,56 475,21	1,3-1,8: m, 6H; 2,0: m, 1H; 2,3: m, 1H; 2,6: m, 1H; 2,9: m, 4H; 3,6: m, 4H; 3,8: m, 1H; 4,1: s, 3H; 4,5: m, 1H; 7,5: d, 1H; 7,95: d, 1H; 8,05: d, 1H
42		404,45 405,22	1,3-1,8: m, 6H; 1,85: m, 1H; 2,1: m, 1H; 2,45: m, 1H; 3,9: m, 1H; 4,05: m, 1H; 6,7: d, 1H; 7,4: d, 1H; 7,8: d, 2H; 8,0: m, 3H; 10,4: s, 1H

43		432,47 433,23	1,3-1,7: m, 6H; 1,85: m, 1H; 2,1: m, 1H; 2,45: m, 1H; 3,9: m, 1H; 4,05: m, 1H; 7,4: m, 2H; 7,8: m, 2H; 8,05: m, 4H; 10,6: s, 1H
44		483,37 483,19	1,3-1,8: m, 6H; 1,85: m, 1H; 2,15: m, 1H; 2,45: m, 1H; 3,9: m, 1H; 4,05: m, 1H; 7,5: d, 1H; 7,65: d, 1H; 7,75: s, 1H; 7,8: d, 2H; 7,9: d, 2H; 10,9: s, 1H
45		503,96 504,25	1,3-1,85: m, 6H; 2,05: m, 1H; 2,4: m, 1H; 2,65: m, 1H; 3,95: s, 3H; 4,0: m, 1H; 4,6: m, 1H; 7,2: d, 2H; 7,3: m, 1H; 7,4: d, 1H; 7,85: s, 1H; 7,9: d, 1H; 8,2: d, 1H; 8,45: s, 1H
46		350,85 351,14	1,4-2,0: m, 8H; 2,4: m, 1H; 3,8: m, 1H; 3,95: m, 1H; 7,35: d, 1H; 7,65: d, 1H 10,4: s, 1H
47		316,40 317,17	1,8-2,4: m, 8H; 2,85: m, 1H; 3,8: m, 1H; 3,9: m, 1H; 7,25: m, 1H; 7,8: m, 1H; 8,05: m, 1H; 10,4: s, 1H
48		366,48 367,22	1,35: s, 9H; 1,4-1,95: m, 8H; 2,35: m, 1H; 3,8-4,0: m, 2H; 7,6: d, 2H; 7,8: d, 2H; 10,55: s, 1H
49		367,43 368,19	1,4-1,95: m, 8H; 2,1: s, 3H; 2,35: m, 1H; 3,8-4,0: m, 2H; 7,8: m, 4H, 10,4: s, 1H, 10,6: s, 1H
50		360,44 361,77	1,4-2,0: m, 8H; 2,35: m, 1H; 3,8-4,1: m, 2H; 7,65: m, 2H; 7,95: d, 1H; 8,10: d, 1H; 8,15: m, 2H; 8,5: s, 1H, 10,6: s, 1H
51		414,93 415,12	1,4-1,9: m, 7H; 1,95-2,2: m, 2H; 2,7: s, 3H; 4,1: m, 2H; 7,6: m, 1H; 8,1: m, 2H; 10,6: s, 1H

52	<p>Chiral</p>	388,46 389,14	1,4-1,8: m, 8H; 1,9: m, 1H; 3,4: s, 3H; 3,9: m, 2H; 8,15: m, 4H; 10,6: s, 1H
53	<p>Chiral</p>	389,27 389,07	1,4-2,0: m, 8H; 2,4: m, 1H; 3,9: m, 2H; 7,8: m, 4H; 10,6: s, 1H
54	<p>Chiral</p>	413,54 414,05	N.A.
55	<p>Chiral</p>	461,93 462,07	1,4-2,1: m, 8H; 2,4: m, 1H; 3,95: m, 2H; 7,65: d, 1H; 7,40: d, 1H; 7,50: d, 1H; 7,60: d, 1H; 7,75: m, 1H; 7,95: d, 2H; 10,6: s, 1H
56	<p>Chiral</p>	335,38 336,14	1,4-2,1: m, 8H; 2,4: m, 1H; 2,4: m, 1H; 3,95: m, 2H; 8,0: d, 2H; 8,1: d, 2H; 10,6: s, 1H
57	<p>Chiral</p>	336,41 337,11	1,4-1,8: m, 6H; 2,0: m, 1H; 2,2: m, 1H; 2,6: m, 1H; 3,95: m, 1H; 4,05: m, 1H; 7,9: m, 4H; 7,7: m, 2H; 10,5: s, 1H
58	<p>Chiral</p>	499,59 500,09	0,35: m, 2H; 0,55: m, 2H; 1,1-1,85: m, 9H; 1,95: m, 2H; 2,35: m, 1H; 3,85: m, 1H; 3,95: m, 1H; 7,60: d, 2H, 7,7: d, 2H; 7,9: m, 4H; 9,8: s, 1H; 10,6: s, 1H
59	<p>Chiral</p>	378,38 379,02	1,4-2,1: m, 8H; 2,4: m, 1H; 3,9: m, 2H; 8,0: d, 2H; 8,1: d, 2H; 10,65: s, 1H
60	<p>Chiral</p>	487,58 488,36	1,26: d, 6H; 1,4-2,0: m, 8H; 2,35: m, 1H; 3,85: m, 2H; 4,95: m, 1H; 7,6: d, 2H; 7,7: d, 2H; 7,85: m, 4H; 9,8: s, 1H; 10,6: s, 1H

61	 Chiral	431,12 432,01	1,4-1,8: m, 8H; 2,45: m, 1H; 3,9: m, 2H; 8,05: m, 6H; 8,35: m, 2H; 10,65: s, 1H
62	 Chiral	420,92 421,24	1,4-1,8: m, 6H; 2,0: m, 2H; 2,4: m, 1H; 3,95: m, 2H; 7,6: d, 2H; 7,8: d, 2H; 8,0: m, 4H; 10,6: s, 1H
63	 Chiral	564,68 565,39	1,4-2,05: m, 8H; 2,35: m, 1H; 3,35: m, 4H; 3,40: m, 4H; 3,90: m, 2H; 7,1: m, 6H; 7,6: d, 2H; 7,9: m, 4H; 10,6: s, 1H
64	 Chiral	386,47 387,19	1,4-2,0: m, 8H; 2,45: m, 1H; 3,95: m, 2H; 7,45: m, 3H; 7,75: m, 2H; 7,95: m, 4H; 10,6: s, 1H
65	 Chiral	435,99 437,02	1,4-20: m, 8H; 2,35: m, 1H; 3,85: m, 2H; 7,6: d, 2H; 8,0: d, 2H; 10,6: s, 1H
66	 Chiral	355,08 356,09	1,4-2,0: m, 8H; 2,35: m, 1H; 3,95: m, 2H; 8,15: d, 2H; 8,4: d, 2H; 10,6: s, 1H
67	 Chiral	493,42 493,10	1,4-1,95: m, 8H; 2,35: m, 1H; 2,70: m, 2H; 3,0: m, 2H; 4,1: m, 1H; 4,3: m, 1H; 7,4: m, 2H; 7,6: m, 6H; 10,6: s, 1H
68	 Chiral	520,61 521,16	1,4-1,9: m, 8H; 2,4: m, 1H; 3,85: m, 2H; 7,0-8,0: m, 12H; 8,6: s, 1H; 8,8: s, 1H; 10,6: s, 1H

69		435,52 436,19	1,4-1,85: m, 6H; 1,9: m, 2H; 2,4: m, 1H; 3,95: m, 2H; 7,25: m, 1H; 7,8-8,1: m, 6H, 8,9: s, 1H; 10,5: s, 1H
70		498,39 498,17	1,4-1,85: m, 6H; 1,9: m, 2H; 2,4: m, 1H; 3,85: m, 2H; 7,6-7,9: m, 7H; 8,95: s, 1H; 11,0: s, 1H
71		419,59 420,21	1,4-1,85: m, 6H; 1,95: m, 2H; 2,3: m, 1H; 3,95: m, 2H; 3,85: m, 2H; 6,7: m, 1H; 7,4: m, 1H; 7,8: m, 2H; 8,0: m, 3H; 8,9: s, 1H; 10,8: s, 1H
72		573,71 574,38	1,25: s, 9H; 1,3-1,8: m, 6H; 1,9: m, 1H; 2,1: m, 1H; 2,4: m, 1H; 2,85: m, 2H; 3,5: m, 2H; 3,8: s, 3H; 3,9: s, 3H; 4,3: m, 2H; 7,0: d, 2H; 7,2: d, 2H; 7,5: m, 2H; 7,7: d, 2H; 8,1: m, 1H; 10,2: s, 1H
73		544,03 544,24	1,4-1,8: m, 6H; 1,95: m, 2H; 2,3: m, 1H; 3,95: m, 2H; 5,2: s, 2H; 7,4: m, 6H; 8,0: m, 2H; 8,2: d, 1H; 8,45: d, 1H; 8,55: s, 1H; 10,8: s, 1H
74		401,89 402,13	1,4-1,9: m, 6H; 2,05: m, 2H; 2,4: m, 1H; 3,95: m, 1H; 4,1: m, 1H; 7,6: d, 1H; 8,25: s, 1H; 8,7: d, 1H
75		340,11	1,4-2,0: m, 8H; 2,3: m, 1H; 3,8: m, 2H; 3,85: s, 3H; 7,17: d, 2H; 7,82: d, 2H; 8,9: s, 1H; 10,6: s, 1H.
76		420,49 421,02	N.A.
77		430,48 431,17	1,0-1,9: m, 9H; 1,85: m, 1H; 2,45: m, 1H; 3,75: m, 1H; 4,3: m, 1H; 8,0: m, 6H; 8,4: m, 2H

Pharmakologische Beispiele

5 Darstellung und Bestimmung der enzymatischen Aktivität der katalytischen Domäne des humanen Stromelysins (MMP-3) und der Neutrophilen-Kollagenase (MMP-8).

Die beiden Enzyme -Stromelysin (MMP-3) und Neutrophilen-Kollagenase (MMP-8) - wurden dargestellt nach Ye et al. (Biochemistry; 31 (1992) Seiten 11231-11235). Zur Messung der

10 Enzymaktivität oder der Enzyminhibitorwirkung werden bei physiologischem pH 70 µl

Pufferlösung, und 10 µl Enzymlösung mit 10 µl einer 10%igen (v/v) wässrigen Dimethylsulfoxid-Lösung, die gegebenenfalls den Enzyminhibitor enthält, für 15 Minuten inkubiert. Nach Zugabe von 10 µl einer 10%igen (v/v) wässrigen Dimethylsulfoxid-Lösung, die 1 mmol/l des Substrates enthält, wird die Enzymreaktion fluoreszenzspektroskopisch verfolgt (328 nm (ex) / 393 nm(em)).

5

Die Enzymaktivität wird dargestellt als Extinktionszunahme/Minute. Die in Tabelle 2 aufgeführten IC₅₀-Werte werden als diejenige Inhibitorkonzentrationen ermittelt, die jeweils zu einer 50%igen Inhibierung des Enzyms führen.

Die Pufferlösung enthält 0,05 % Brij (Sigma, Deisenhofen, Deutschland) sowie 0,1 mol/l Tris/HCl, 10 0,1 mol/l NaCl, 0,01 mol/l CaCl₂ und 0,1 mol/l Piperazin-N,N'-bis[2-ethan-sulfonsäure] (pH=7,5). Die Enzylösung enthält 5 µg/ml einer der nach Ye et al. dargestellten Enzymdomänen. Die Substratlösung enthält 1 mmol/l des fluorogenen Substrates (7-Methoxycoumarin-4-yl)acetyl-Pro-Leu-Gly-Leu-3-(2',4'-dinitrophenyl)-L-2,3-diaminopropionyl-Ala-Arg-NH₂ (Bachem, Heidelberg, Deutschland).

15

Bestimmung der enzymatischen Aktivität der katalytischen Domäne der humanen Kollagenase - 3 (MMP-13).

20 Dieses Protein wird als inaktives Pro-Enzym von der Fa. INVITEK, Berlin, erhalten (Katalog Nr. 30 100 803). Aktivierung des Proenzymes:
2 Volumenanteile Proenzym werden mit 1 Volumenanteil APMA-Lösung bei 37 °C für 1,5 Stunden inkubiert. Die APMA-Lösung wird aus einer 10 mmol/L p-Aminophenyl-Mercuric Acetate 25 Lösung in 0,1 mmol/L NaOH durch Verdünnen mit 3 Volumenteile Tris/HCl Puffer pH7,5 (siehe unten) hergestellt. Der pH-Wert wird durch Zugabe von 1mmol/L HCl zwischen 7,0 und 7,5 eingestellt. Nach der Aktivierung des Enzyms wird dieses mit dem Tris/HCl Puffer auf eine Konzentration von 1,67 µg/mL verdünnt.

30 Zur Messung der Enzymaktivität werden 10 µL Enzylösung mit 10 µL einer 3%igen (v/v) gepufferten Dimethylsulfoxid-Lösung (Reaktion 1) für 15 Minuten inkubiert. Zur Messung der Enzyminhibitoraktivität werden 10 µL Enzylösung mit 10 µL einer 3%igen (v/v) gepufferten Dimethylsulfoxid-Lösung, die den Enzyminhibitor enthält, inkubiert (Reaktion 2).

35 Sowohl bei Reaktion 1 als auch bei Reaktion 2 wird nach Zugabe von 10 µL einer 3%igen (v/v) wässrigen Dimethylsulfoxid-Lösung, die 0,75 mmol/L des Substrates enthält, die Enzymreaktion fluoreszenzspektroskopisch verfolgt (328 nm (Extinktion) / 393 nm(Emission)).

Die Enzymaktivität wird dargestellt als Extinktionszunahme/Minute.

Die Inhibitorwirkung wird als prozentuale Hemmung nach folgender Formel berechnet:

% Hemmung = $100 - [(Extinktionszunahme/Minute in Reaktion 2) / (Extinktionszunahme/Minute in Reaktion 1) \times 100]$.

5 Der IC_{50} , d.h. die für eine 50%ige Hemmung der Enzymaktivität erforderliche Inhibitorkonzentration wird grafisch durch Auftragen der prozentualen Hemmungen bei verschiedenen Inhibitorkonzentrationen ermittelt.

Die Pufferlösung enthält 0,05% Brij (Sigma, Deisenhofen, Deutschland) sowie

10 0,1 mol/L Tris/HCl, 0,1 mol/L NaCl, 0,01 mol/L CaCl₂ (pH=7,5).

Die Enzymlösung enthält 1,67 µg/mL der Enzymdomäne.

Die Substratlösung enthält 0,75 mmol/L des fluorogenen Substrates (7-Methoxycoumarin-4-yl)acetyl-Pro-Leu-Gly-Leu-3-(2',4'-dinitrophenyl)-L-2,3-diaminopropionyl-Ala-Arg-NH₂ (Bachem, Heidelberg, Deutschland).

15

Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse.

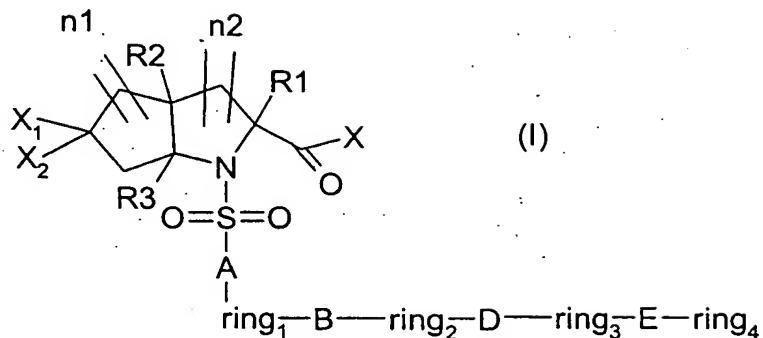
Tabelle 2

Beispiel Nr.	MMP-3 IC_{50} (nM)	MMP-8 IC_{50} (nM)	MMP-13 IC_{50} (nM)
13	200	200	700
21	160	4	100
29	>10000	10000	260
57	330	320	200
61	22	3	2
63	200	3700	4,2
64	100	20	3
65	300	100	220

20

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I



5 und/oder alle stereoisomeren Formen der Verbindung der Formel I und/oder Gemische dieser Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei

A für $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen}$ steht,

B, D und E gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

- 10 1. $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen}$,
2. $-(C_2-C_4)\text{-Alkenylen}$,
3. $-S(O)_o^-$, wobei o die ganzen Zahlen Null, 1 oder 2 bedeutet,
4. $-\text{NH-}$,
5. $-\text{NH-C(O)-}$,
- 15 6. $-\text{C(O)-NH-}$,
7. $-\text{NH-SO}_2^-$,
8. $-\text{NH-C(O)-NH-}$,
9. $-\text{NH-C(S)-}$,
10. $-\text{NH-C(O)-O-}$,
- 20 11. $-\text{O-}$,
12. $-\text{O-C(O)-NH-}$,
13. $-\text{C(O)-}$,
14. $-\text{O-(CH}_2)_n\text{-O-}$, worin n die ganze Zahl 2 oder 3 bedeutet, oder
15. $-\text{O-(CH}_2)_m\text{-NH-}$, worin m die ganze Zahl 2 oder 3 bedeutet, stehen,

25 ring1, ring2 oder ring3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1. kovalente Bindung,
2. $-(C_6-C_{14})\text{-Aryl}$, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert ist, oder

3. 5- oder 6-gliedriger aromatischer Heteroarylring stehen, worin der Heteroarylring unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert ist,

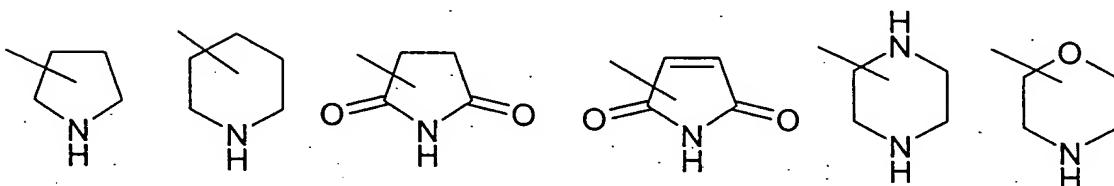
ring4 für

5 1. -(C₆-C₁₄)-Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert ist,

2. 5- oder 6-gliedriger aromatischer Heteroarylring, worin der Heteroarylring unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert ist,

10 3. Heteroaryl, worin Heteroaryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert ist, oder

4. für einen der folgenden Reste



und diese Reste unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert sind, steht,

G für

1. Wasserstoffatom,

2. Halogen,

3. R₄ steht und R₄

a) Wasserstoffatom,

b) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen, -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, -(C₆-C₁₄)-Aryl oder Heteroaryl substituiert ist,

c) -(C₆-C₁₄)-Aryl,

d) Heteroaryl,

e) -C(O)-O-R₅, worin R₅

e)1) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, -(C₆-C₁₄)-Aryl, oder Heteroaryl substituiert ist, oder

e)2) -(C₆-C₁₄)-Aryl oder Heteroaryl bedeutet,

f) -C(S)-O-R₅, worin R₅ wie oben definiert ist,

g) -C(O)-NH-R₆, worin R₆

g)1) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, -(C₆-C₁₄)-Aryl oder Heteroaryl substituiert ist, oder

g)2) -(C₆-C₁₄)-Aryl oder Heteroaryl bedeutet, oder

5 h) -C(S)-NH-R₆, worin R₆ wie oben definiert ist, bedeutet,

4. -O-R₄, worin R₄ wie oben definiert ist,

5. -C(O)-R₅, worin R₅ wie oben definiert ist,

6. -S(O)_p-R₄, worin R₄ wie oben definiert ist und p die ganzen Zahlen Null, 1 oder 2 bedeutet,

10 7. -NO₂,

8. -CN oder

9. -N(R₃)-R₄, worin R₃

9.1) Wasserstoffatom oder

9.2) -(C₁-C₆)-Alkyl bedeutet und R₄ wie oben definiert ist, steht,

15 X für -OH oder -NH-OH steht,

X₁ und X₂ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoffatom oder -(C₁-C₆)-Alkyl bedeuten, oder zusammen den Rest =O bilden,

n₁ und n₂ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Null, 1 oder 2 bedeuten,

20 R₁ für 1. Wasserstoffatom oder

2. -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, -(C₆-C₁₄)-Aryl, oder Heteroaryl substituiert ist, steht,

R₂ und R₃ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoffatom oder -(C₁-C₆)-Alkyl stehen.

25 2. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, wobei

A für -(C₀-C₄)-Alkylen steht,

B, D und E gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1. -(C₀-C₄)-Alkylen,

30 2. -(C₂-C₄)-Alkenylen,

3. -S(O)₀-, wobei o die ganzen Zahlen Null, 1 oder 2 bedeutet,

4. -NH-,

5. -NH-C(O)-,

6. -C(O)-NH-,

7. $-\text{NH-SO}_2-$,
 8. $-\text{NH-C(O)-NH-}$,
 10. $-\text{NH-C(S)-}$,
 10. $-\text{NH-C(O)-O-}$,
 5 11. $-\text{O-}$,
 12. $-\text{O-C(O)-NH-}$,
 13. $-\text{C(O)-}$,
 14. $-\text{O-(CH}_2\text{n-O-}$, worin n die ganze Zahl 2 oder 3 bedeutet, oder
 15. $-\text{O-(CH}_2\text{m-NH-}$, worin m die ganze Zahl 2 oder 3 bedeutet, stehen,

10 ring1, ring2 oder ring3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1. kovalente Bindung,
 2. $-(\text{C}_6\text{-C}_{14}\text{-})\text{Aryl}$, worin Aryl ein Rest aus der Reihe Phenyl, Naphthyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, Biphenyl, 2-Biphenyl, 3-Biphenyl, 4-Biphenyl, Anthryl oder Fluorenyl bedeutet und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert sind, stehen, oder
 15 3. 5- oder 6-gliedriger aromatischer Heteroarylring stehen, worin der Heteroarylring ein Rest aus der Reihe Dihydrofuranyl, Dioxolyl, Dioxanyl, Furanyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidinyl, 2-Ioxazolinyl, Isothiazolyl, Isothiazolidinyl, 2-Isothiazolinyl, Morpholinyl, Oxazolyl, Oxothiolanyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyrazolyl, Pyrazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyridazinyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuran, Tetrahydropyridinyl, Thiazolyl, Thiomorpholinyl, Thiophenyl oder Thiopyranyl bedeutet und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert sind,
 20 25

ring4 für

1. $-(\text{C}_6\text{-C}_{14}\text{-})\text{Aryl}$ steht, worin Aryl ein Rest aus der Reihe Phenyl, Naphthyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, Biphenyl, 2-Biphenyl, 3-Biphenyl, 4-Biphenyl, Anthryl oder Fluorenyl bedeutet und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert sind,
 30 2. 5- oder 6-gliedriger aromatischer Heteroarylring steht, worin der Heteroarylring ein Rest aus der Reihe Dihydrofuran, Dioxolyl, Dioxanyl,

5 Furanyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidinyl, 2-Ioxazolinyl, Isothiazolyl, Isothiazolidinyl, 2-Isothiazolinyl, Morpholinyl, Oxazolyl, Oxothiolanyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyrazolyl, Pyrazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyridazinyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuran, Tetrahydropyridinyl, Thiazolyl, Thiomorpholinyl, Thiophenyl oder Thiopyranyl bedeutet und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert sind,

10 3. Heteroary steht, worin Heteroaryl ein Rest aus der Reihe Acridinyl, Azetidinyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzoaxazolyl, Benzoisothiazolyl, Benzimidazalinyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Deca-hydrochinolinyl, 2H, 6H-1,5,2-Dithiazinyl, Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuran, Fuaranyl, Furazanyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyl, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indolizinyl, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl (Benzimidazolyl), Isothiazolyl, Isoxazolyl, Morpholinyl, Naphthyridinyl, Octahydroisochinolinyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Pyrimidinyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Purinyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyrazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pyridooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl, Pyridothiophenyl, Pyridinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, 4H-Chinolizinyl, Chinoxalinyl, Chinuclidinyl, Tetrahydrofuran, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, 6H-1,2,5-Thiadazinyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thianthrenyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienothiazolyl, Thienooxazolyl, Thienoimidazolyl, Thiophenyl, Triazinyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl und Xanthenyl bedeutet und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert sind, oder

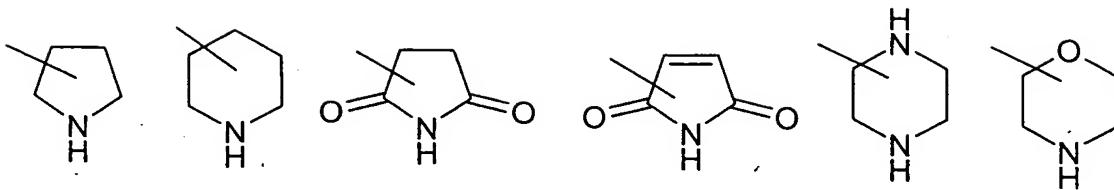
15 4. für einen der folgenden Reste

20

25

30

35



und diese Reste unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert sind, steht,

G für

1. Wasserstoffatom,
2. Halogen,
3. R4 steht und R4
 - a) Wasserstoffatom,
 - b) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen, -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl oder Heteroaryl, wobei Heteroaryl wie oben definiert, substituiert ist,
 - c) Phenyl oder Naphthyl,
 - d) Heteroaryl, wobei Heteroaryl wie oben definiert ist,
 - e) -C(O)-O-R5, worin R5
 - e)1) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl oder Heteroaryl, wobei Heteroaryl wie oben definiert ist, substituiert ist,
 - e)2) Phenyl oder Naphthyl oder
 - e)3) Heteroaryl, wobei Heteroaryl wie oben definiert, substituiert ist, bedeutet,
 - f) -C(S)-O-R5, worin R5 wie oben definiert ist,
 - g) -C(O)-NH-R6, worin R6
 - g)1) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl oder Heteroaryl, wobei Heteroaryl wie oben definiert ist, substituiert ist,
 - g)2) Phenyl oder Naphthyl oder
 - g)3) Heteroaryl, wobei Heteroaryl wie oben definiert, substituiert ist, bedeutet, oder
 - h) -C(S)-NH-R6, worin R6 wie oben definiert ist, bedeutet,
4. -O-R4, worin R4 wie oben definiert ist,

5. $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$, worin R_5 wie oben definiert ist,
 6. $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_4$, worin R_4 wie oben definiert ist und p die ganzen Zahlen Null, 1 oder 2 bedeutet,
 7. $-\text{NO}_2$,
 8. $-\text{CN}$ oder
 9. $-\text{N}(\text{R}_3)\text{R}_4$, worin R_3

9.1) Wasserstoffatom oder

9.2) $-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -Alkyl bedeutet und R_4 wie oben definiert ist, steht,

X für $-\text{OH}$ oder $-\text{NH-OH}$ steht,

10 X₁ und X₂ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoffatom oder $-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -Alkyl bedeuten, oder zusammen den Rest $=\text{O}$ bilden,

n₁ und n₂ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Null, 1 oder 2 bedeuten,

R1 für 1. Wasserstoffatom oder

15 2. $-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(\text{C}_3\text{-}\text{C}_6)$ -Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl oder Heteroaryl, wobei Heteroaryl wie oben definiert ist, substituiert ist, steht,

R2 und R3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoffatom oder $-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -Alkyl stehen.

20

3. Verbindung der Formel I gemäß der Ansprüche 1 oder 2, wobei A für $-(\text{C}_0\text{-}\text{C}_4)$ -Alkylen steht,

B, D und E gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1. $-(\text{C}_0\text{-}\text{C}_2)$ -Alkylen,

2. $-\text{C}_2$ -Alkenylen,

3. $-\text{S}(\text{O})_o-$, wobei o die ganzen Zahl 2 bedeutet,

4. $-\text{NH}-$,

5. $-\text{NH-C}(\text{O})-$,

6. $-\text{C}(\text{O})\text{-NH}-$,

7. $-\text{NH-C}(\text{O})\text{-NH}-$,

8. $-\text{O}-$ oder

9. $-\text{C}(\text{O})-$, stehen,

30

ring1, ring2 oder ring3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1. kovalente Bindung stehen,

5

2. Phenyl oder Naphthyl bedeutet und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert sind, oder

3. 5- oder 6-gliedriger aromatischer Heteroarylring stehen, worin der Heteroarylring ein Rest aus der Reihe Dihydrofuranyl, Furanyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrrolyl, Thiazolyl oder Thiophenyl bedeutet und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert sind,

ring4 für

10

1. Phenyl oder Naphthyl steht und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert ist,

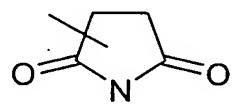
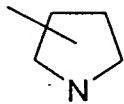
2. 5- oder 6-gliedriger aromatischer Heteroarylring stehen, worin der Heteroarylring ein Rest aus der Reihe Dihydrofuranyl, Furanyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrrolyl, Thiazolyl oder Thiophenyl bedeutet und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert ist,

15

3. Heteroaryl steht, worin Heteroaryl ein Rest aus der Reihe Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Dihydrofuranyl, Furanyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pyridinyl, Pyridothiophenyl, Pyrimidinyl, Pyrrolyl, Thiazolyl oder Thiophenyl bedeutet und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert sind, oder

20

4. für einen der folgenden Reste



25

und diese Reste unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert sind, steht,

G für

1. Wasserstoffatom,

2. Br; Cl, I oder F,

3. R4 steht und R4

a) Wasserstoffatom,

b) -(C₁-C₄)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Br, Cl, F, -C₃-Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl oder Heteroaryl, wobei Heteroaryl wie oben definiert, substituiert ist,

c) Phenyl oder Naphthyl,

d) Heteroaryl, wobei Heteroaryl wie oben definiert ist,

5

e) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_5$, worin R_5
 e)1) $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-\text{C}_3$ -Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl oder Heteroaryl, wobei Heteroaryl wie oben definiert ist, substituiert ist,
 e)2) Phenyl oder Naphthyl oder
 e)3) Heteroaryl, wobei Heteroaryl wie oben definiert, substituiert ist, bedeutet, oder

10

f) $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}_6$, worin R_6 für
 f)1) $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-\text{C}_3$ -Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl oder Heteroaryl, wobei Heteroaryl wie oben definiert ist, substituiert ist,
 f)2) Phenyl oder Naphthyl oder
 f)3) Heteroaryl, wobei Heteroaryl wie oben definiert, substituiert ist, steht, bedeutet,
 15

4. $-\text{O}-\text{R}_4$, worin R_4 wie oben definiert ist,
 5. $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_5$, worin R_5 wie oben definiert ist,
 6. $-\text{S}(\text{O})_p-\text{R}_4$, worin R_4 wie oben definiert ist und p die ganze Zahl 2 bedeutet,
 20

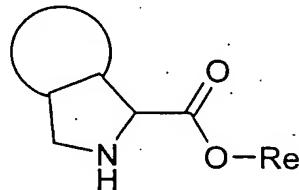
7. $-\text{NO}_2$,
 8. $-\text{CN}$ oder
 9. $-\text{N}(\text{R}_3)-\text{R}_4$, worin R_3
 9.1) Wasserstoffatom oder
 25

9.2) $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl bedeutet und R_4 wie oben definiert ist, steht, X für $-\text{OH}$ oder $-\text{NH}-\text{OH}$ steht,
 X_1 und X_2 gleich sind und Wasserstoffatom bedeuten,
 n_1 und n_2 gleich sind und 1 bedeuten, oder ungleich sind und n_1 gleich 2 und n_2 gleich 1 bedeuten,
 30

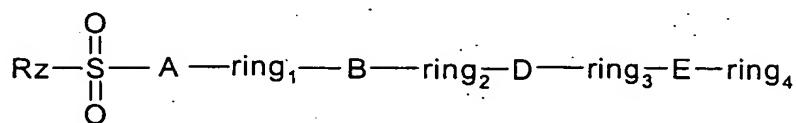
R_1 für Wasserstoffatom steht, und
 R_2 und R_3 gleich sind und für Wasserstoffatom stehen.

4. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 und/oder einer stereoisomeren Form der Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes der Verbindung der Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man

5 a) eine Verbindung der Formel IV,



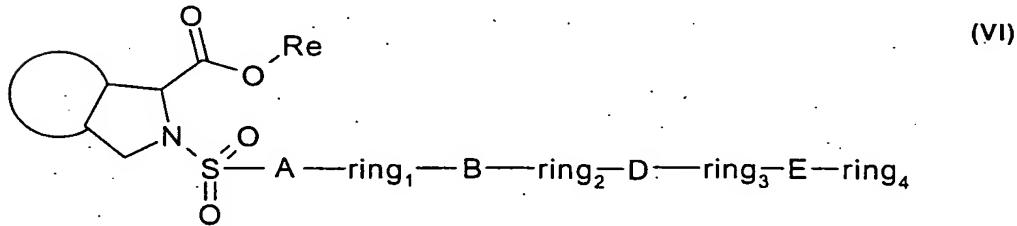
worin Re ein Wasserstoffatom oder eine Ester-Schutzgruppe darstellt, mit einer Verbindung der Formel V,



V

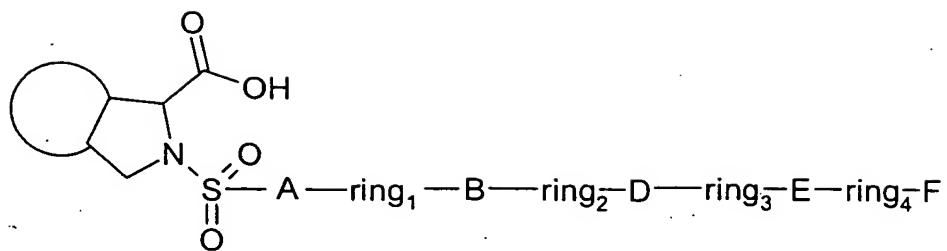
worin A, B, D, E und ring1, ring2, ring3, ring4 wie in Formel I definiert sind, und worin Rz Chloratom, Imidazoyl oder OH bedeutet,

10 in Gegenwart einer Base oder nach Silylierung mit einem geeigneten Silylierungsmittel zu einer Verbindung der Formel VI umgesetzt,



worin A, B, D, E, Re und ring1, ring2, ring3 und ring4 ie oben definiert sind, und

15 b) für den Fall Re = Ester eine nach a) hergestellte Verbindung der Formel VI mit einer Alkalilauge wie NaOH oder LiOH und anschließender Säurebehandlung zu der erfindungsgemäßen Carbonsäure der Formel I umgesetzt, wobei gegebenenfalls vorher noch Modifikationen in einer der Seitenketten der Ringe ring1-ring4 vorgenommen wurden



und anschließend diese in die erfindungsgemäße Hydroxamsäure, wobei X = NH-OH bedeutet, der Formel I umwandelt,

5 c) eine nach Verfahren a) hergestellte Verbindung der Formel I, die aufgrund ihrer chemischen Struktur in enantiomeren Formen auftritt, durch Salzbildung mit enantiomerenreinen Säuren oder Basen, Chromatographie an chiralen Stationärphasen oder Derivatisierung mittels chiraler enantiomerenreinen Verbindungen wie Aminosäuren, Trennung der somit erhaltenen Diastereomeren, und Abspaltung der chiralen Hilfsgruppen in die reinen Enantiomeren auftrennt, oder

10 d) die nach den Verfahren b) oder c) hergestellte Verbindung der Formel I entweder in freier Form isoliert oder im Falle des Vorliegens von sauren oder basischen Gruppen in physiologisch verträgliche Salze umwandelt.

15 5. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt von mindestens einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoff, Zusatzstoff und/oder anderen Wirk- und Hilfsstoffen.

20 6. Verwendung der Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität der Metalloproteinasen beteiligt sind wie degenerative Gelenkerkrankungen wie Osteoarthrosen, Spondylosen, Knorpelschwund nach Gelenktrauma oder längerer Gelenksruhigstellung nach Meniskus- oder Patellaverletzungen oder Bänderrissen oder Erkrankungen des Bindegewebes wie Kollagenosen, Periodontalerkrankungen, Wundheilungsstörungen oder chronische Erkrankungen des Bewegungsapparates wie entzündliche, immunologisch oder stoffwechselbedingte akute und chronische Arthritiden, Arthropathien, Myalgien und Störungen des Knochenstoffwechsels oder Behandlung der Ulceration, Atherosklerose

25 30

und Stenosen oder Behandlung von Entzündungen, Krebserkrankungen wie Brustkrebs, Tumormetastasenbildung, Kachexie, Anorexie oder septischem Schock.

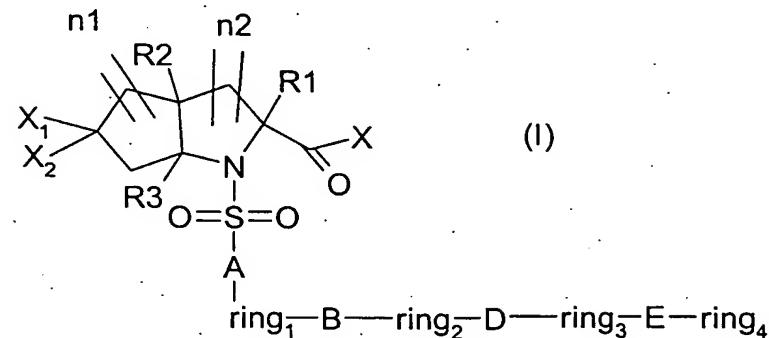
Zusammenfassung

DEAV2003/0001

Iminosäurederivate als Inhibitoren von Matrix-Metalloproteinasen

5

Verbindungen der Formel I



eignen sich zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität von Matrix-Metalloproteinasen beteiligt sind. Dazu 10 gehören Erkrankungen wie eine degenerative Gelenkerkrankung beispielsweise Osteoarthrosen, Spondylosen, Knorpelschwund nach Gelenktrauma oder längerer Gelenksruhigstellung nach Meniskus- oder Patellaverletzungen oder Bänderrissen, oder eine Erkrankung des Bindegewebes wie Kollagenosen, Periodontalerkrankungen, Wundheilungsstörungen, oder eine chronische Erkrankung des Bewegungsapparates wie entzündliche, immunologisch oder 15 stoffwechselbedingte akute oder chronische Arthritiden, Arthropathien, Myalgien oder Störungen des Knochenstoffwechsels oder eine Ulceration, Atherosklerose oder Stenose oder eine entzündliche Erkrankung oder eine Krebserkrankung, Tumormetastasenbildung, Kachexie, Anorexie oder septischer Schock.